Ein Beitrag zur Physiologie der isolierten unterkühlten Niere

1967

von

Bernhard Husemann

aus Nürnberg

1969 № 97

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0031

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen

Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

EIN BEITRAG ZUR PHYSIOLOGIE DER ISOLIERTEN UNTERKÜHLTEN NIERE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Bernhard Husemann

aus Nürnberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. E. Wetterer

Referent: Privatdozent Dr. med. H. Bünte
Korreferent: Professor Dr. med. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Oktober 1967

Gliederung

Seite

Einleitung Geschichtlicher und methodischer Überblick über die Konservierung von Nieren 1

Hauptteil:

I. Material und Methodik: 5

1) Versuchsaufbau - Nierenperfusionsgerät 5
   a) Aufbau der Maschine 5
   b) Kühlung der Niere 9
   c) Konservierung der Niere 17

2) Versuchsanordnung 19
   a) Einteilung der Versuche 19
   b) Versuchsablauf 21
   c) Operationsmethode 21

3) Untersuchungen an der isolierten Niere 23
   a) Physikalische Beeinflußbarkeit 23
      aa) Methodik 23
      bb) Messgröße für den intrarenalen Widerstand PRU_{100} 24
   b) Chemische Analysen 28
      aa) Analysenmethoden 28
      bb) Clearance-Untersuchungen 29
   c) Medikamentöse Beeinflußung 30
      aa) Spasmolytica
      bb) Diuretica
      cc) Hormone

II. Versuchsergebnisse: 32

A) Vorversuche 32
   1. Prüfung der Lösung für die Kaltspülung der Niere 32
   2. Eignungsprüfung der Perfusionslösungen 36
   3. Hämolyserate im Perfusionssystem 37

B) Hauptversuche

1. Physiologische Untersuchungen bei der isolierten Niere 41

a) Physikalische Veränderungen: 42

1. Beziehung zwischen Blutminutenvolumen und Temperatur 42

2. Intrarenaler Widerstand und Perfusionsdauer 45

3. Druck und Temperatur - konstanter Blutstrom 48

b) Ausscheidungsfunktion: 5o

1. Harnproduktion - physikalische Abhängigkeit 5o

2. Harnzusammensetzung - Elektrolyte und Glucose 54

3. Clearance-Untersuchungen 67

c) Ansprechbarkeit auf pharmakologische Reize: 79

aa) Gefäßerweiternde Medikamente 81

bb) Spasmolytica 82

cc) Diuretica 84

2. Enzymaktivität der isolierten Niere 94

a) Enzymaktivität bei Hämolyse-Reagenzglasversuch 95

b) GOT-Aktivität bei den einzelnen Versuchen 96

c) LDH-Aktivität bei den einzelnen Versuchen 1o6

Zusammenfassung 1o9

3. Pathologische und pathologisch-histogische Untersuchungen 11o

Zusammenfassung 117

III. Besprechung der Ergebnisse (Diskussion) 118

A) Vorversuche 12o

1. Kaltspülung

a) Dauer der Kaltspülung 12o

b) Lösung zur Kaltspülung 121

c) Anoxische Zeit 122

2. Perfusionslösung 124

a) Literaturangabe 124

b) Forderungen an die Perfusionslösung 125

c) Eigene Versuchsergebnisse 126

3. Hämolyse 129

B) Hauptversuche 131

1. Physikalische Untersuchungen 131

a) Systemdruck - Minutenvolumen 131

I. Druck im Perfusionssystem 131

1. Ausgangsdruck bei Perfusionsbeginn 131

2. Reaktion der Niere bei Perfusionsbeginn 132

3. Widerstand und Perfusionszeit 132

4. Absoluter Wert des Systemdrucks 133

II. Perfusionsdruck und Temperatur 134

III. Durchflußvolumen und intrarenaler Widerstand 137

Zusammenfassung 139

b) Physikalische Untersuchungen -Harnproduktion 14o

AA) Urinfluß 14o

I. Mittelwerte bei 15°C 14o

II. Druck und Urinfluß 141

III. Temperaturänderung und Harnproduktion 141

BB) Ausscheidungsfunktion der isolierten Niere 144

1. Elektrolyt-und Zuckerausscheidung 144

2. Clearance-Untersuchungen 145

c) Pharmakologische Beeinflußung der isolierten Niere 146

Diskussion zu den physiologischen Erkenntnissen 147

2. Beziehung zwischen Enzymaktivität und funktionellem Befund 153

Literatur 153
Versuchsergebnisse 154
Diskussion 154

3. Histologische Untersuchungen 157

Nierenperfusion und Transplantation 162

Schluß:

Nierenperfusion und Transplantation - Kriterien für eine Freigabe einer perfundierten Niere zur Transplantation 162

Zusammenfassung der gesamten Erkenntnisse 164

Verzeichnis der Abkürzungen 167

Literaturverzeichnis

Schon seit Jahrhunderten hat man sich für die Übertragung von Geweben und Organen interessiert. Bereits im Altertum hat die Möglichkeit der Verpflanzung von Organen von einem auf ein anderes Lebewesen der gleichen oder einer anderen Spezies fasziniert. Dafür sind der Minotaurus, halb Mensch halb Stier, die Sphinx, halb Frau halb Löwe, oder die Schimäre als Verbindung von Boot, Löwe und Drache nur drei von vielen Beispielen. Heute werden die verschiedensten Organe und Gewebe transplantiert. Dabei ist zu unterscheiden zwischen solchen, die direkt an den Blutstrom angeschlossen werden, zum Beispiel der Niere, und anderen Transplantaten, wie zum Beispiel der Haut. Experimentell und klinisch beschäftigt man sich mit der Transplantation von Herz, Lunge, Leber, Niere und anderen Organen (7o,76). Die Niere eignet sich von allen Organen am besten wegen ihrer Größe und der guten Möglichkeit der Gefäßanastomosierung. Bis heute hat daher nur die Transplantation der Niere eine gewisse praktisch-klinische Bedeutung erlangt.

Für den Chirurgen gibt es bei der Nierentransplantation abgesehen von der immunologischen Schranke zwei Hauptprobleme: die Konservierung des isolierten Organs, besonders des von Kadavern entnommenen, und die Implantation als chirurgische Technik. Während das letztere als gelöst gelten darf (ALLGÖWER 2, LEXER 63), ist es die Frage der Konservierung isolierter Nieren ganz und gar nicht (MIKAELOFF 7o, NEVEUX 76).

Haut kann wohl über lange Zeit durch Einfrieren konserviert werden; eine isolierte Niere macht hier grössere Schwierigkeiten. Aber gerade die Konservierung ist heute wichtig:

Der Verwendung von Lebend-Spendern ist eine enge Grenze gesetzt durch Gesetz und medizinische Indikation (26). Daher muß auf Kadaverorgane zurückgegriffen werden. Sie müssen aufbewahrt werden, bis der Empfänger für die Operation vorbereitet ist. Je länger die Niere bei voller Funktion erhalten werden kann, umso besser kann der Patient vorbereitet werden. Im Idealfall hat man bereits isolierte Nieren aufbewahrt, um sie bei Bedarf sofort transplantieren zu können.

Zur Konservierung der isolierten Niere sind verschiedene Wege eingeschlagen worden (47). Heute kühlt man das isolierte Organ in jedem Fall ab, um den Stoffwechsel zu dämpfen und um den O_2-Verbrauch herabzusetzen (24,72,82). Die gekühlten Nieren zeigen nach BOGARDUS (19) im Vergleich mit den Kontrollnieren schneller eine normale Funktion, die er mit Kreatinin-Clearance und Phenolsulfonphthalein-Test nachweisen konnte. Aber trotz zahlreicher und eingehender Untersuchungen über Abkühlungsmittel, Art der Konservierung und Kühltemperatur (7,24,27,28,38,5o,51,52,56,59,67,8o) gibt es heute noch keine allgemein geübte, brauchbare Methode, isolierte Nieren, im besonderen von Kadavern, für eine Transplantation zu konservieren. So schreibt CALNE 1965 (25), es sei noch ein weiter Weg bis zur Nierenbank. Übersicht 1 gibt einen kleinen Überblick über die versuchten Methoden.

Verfasser	Jahr	Nr.	°C	Überlebenszeit in Std.	Methode
CALNE	1963	24	4	12	Eisbeutel
HUMPHRIES	1963	52	16	24	Perfusion
KISER	196o	56	1-5	1-7	Kühlschrank
LAPCHINSKY	196o	59	2-4	28	Arterieller Blutstrom
SCHLOERB	1959	87	2-4	8	Eisbeutel

Übersicht 1: Konservierung der Niere in der Literatur.- Methode und Überlebenszeit in Stunden.

Bei der Übertragung einer Niere von Lebend-Spendern genügt eine einfache, kurze Kaltspülung des Organs, um es vor großen Schäden durch die Operations-Ischämie von etwa 4o Minuten zu bewahren (BROSIG 22, CRESCENSI 29 und HAMBURGER 41). Zur Transplantation von Kadavernieren erscheint uns diese Methode als ungenügend. Wie man aus der Literatur ersieht, bieten sich hier zwei Methoden an:

1. Kaltspülung und Aufbewahrung im Eisbeutel (28, 8o,97)

2. Kaltspülung und Perfusion mit Hilfe einer speziellen Apparatur (25,42,52).

Die Überlebenszeit eines Organs in seiner gesamten Funktion in unserem Falle der tubulären Funktion der Niere, hängt dabei, wie CALNE (25) nachwies, von der Temperatur ab. Dies zeigt die Übersicht 2, zusammengestellt nach Angaben von HANSSON (42), CALNE (24), SEMB (88). Man erkennt den Zusammenhang mit dem O_2-Verbrauch.

°C	Überlebenszeit in Std.	O_2-Verbrauch
37	0	1oo %
25	0	5o %
15- 25	2	
5- 15	6 - 7	5 %
o- 5	8	

Üb.2: Es wird der Zusammenhang von °C, Überlebenszeit und O_2-Verbrauch dargestellt (nach HANSSON)
Je tiefer die Temperatur ist, umso geringer ist der O_2-Verbrauch, und umso länger ist die Überlebenszeit.

Man kommt jedoch mit reiner Kaltspülung und nachfolgender Aufbewahrung im Eisbeutel nicht über 12 Stunden hinaus (25,87). Eine wesentliche Verbesserung bringt ein extrakorporaler Kreislauf mit oxygeniertem Blut;

Die Überlebenszeit beträgt über 24 Stunden. Diese "lange" Zeit erlaubt es, den Empfänger eines Transplantates einer Kadaverniere besser vorzubereiten. Auch ist es möglich, beide Leichennieren hintereinander zu verpflanzen.

Aus diesem Grund haben wir eine Maschine zur Erhaltung isolierter Organe zur Transplantation, im besonderen der Niere, konstruiert. Dieses Nierenperfusionsgerät ermöglicht es uns, bei 15°C Organe über 24 Stunden bei reversibler Funktionseinschränkung zu konservieren. Gleichzeitig können, abgesehen von der chirurgischen Zweckbestimmung, die physiologischen Gesetzmäßigkeiten der isolierten Niere untersucht werden. Sie wiederum erlauben uns, retrospektiv die Bedinungen zu klären, unter denen die Niere am besten konserviert wird.

Die Untersuchung über die Konservierung von Kadavernieren umfaßt also einmal die technische Seite der Konservierung, und in zweiter Linie die physiologisch-chemische.

I. Material und Methodik

I 1) Nierenperfusionsgerät

Das Nierenperfusionsgerät dient dazu, Nieren für die Transplantation zu konservieren. Durch die Hypothermie wird der Stoffwechsel gedämpft; vor einer ischämischen Schädigung wird die Niere bewahrt.

An diese Maschine stellen wir also folgende Anforderungen:

1. Steriles Aufbewahren des Organs
2. Versorgung mit Nährstoffen und O_2
3. Kühlung des Organs zur Dämpfung des Stoffwechsels
4. Regulierbarkeit des Durchflußvolumens und des Perfusionsdruckes
5. Untersuchungsmöglichkeiten über die Organfunktion.

Aufbau des Nierenperfusionsgerätes:

Die von uns entwickelte Maschine erfüllt diese Bedingungen. Sie besteht aus drei Teilen:

1. einer Rollerpumpe
2. einem Bubble-Oxygenator
3. einem Kühlbecken für die isolierte Niere.

Alle Teile sind mit Plastikschläuchen aus PVC verbunden. Pumpe und Oxygenator bilden die Einheit einer Herz-Lungen-Maschine (HLM). Beide Teile mußten für die speziellen Bedürfnisse der Nierenperfusion verändert werden. Dies betrifft in erster Linie die Verminderung des arteriellen Fördervolumens:

HLM 3-5 l/min
Niere 20-120 ml/min

Durch Ansatzstutzen mit geeignetem Durchmesser im Oxygenatortopf und durch Verwendung dünner Pumpenschläuche wird bei einer Umdrehungszahl von 4o-6l/min ein Flow von 2o-22o ml/min erreicht.

Schläuche:

Nur drei Schlauchmuster werden im gesamten System verwendet:

1. Systemschläuche, ø 3 mm
2. Pumpenschlauch, ø 3,3 mm
3. Schlauch zum Anschluß an die O_2-Flasche, ø 6 mm

Alle Schläuche sind im Handel erhältlich; sie können ohne jede Schwierigkeit nachbestellt werden. In Notfällen ist es möglich, die in unserer Klinik verwendeten Infusionsbestecke der Firma B.Braun,Melsungen, als Systemschläuche zu verwenden.

Oxygenator:

Der Oxygenator (Abb.1) ist in der Chirurgischen Universitätsklinik von Erlangen entwickelt worden (36,38)

Die Oxygenierung ist vom O_2-Druck und dem Perfusionsmittel abhängig. Wir verwenden keinen reinen Sauerstoff, sondern Carbogen-Gas (95 % O_2, 5 % CO_2). Das verwendete Gasgemisch beugt einer durch ständiges Ab. rauchen von CO_2 bedingten Acidose vor. Unter den gegebenen Bedingungen, bei einem Blutstrom von 6o-8o ml/min und als Perfusionslösung Blut/Expander = 1/2 läßt sich ohne Organ nach 15 Minuten eine Sauerstoffsättigung von 85 Vol.%, nach 5o Minuten von 1oo Vol.% erreichen. Bei Langzeitperfusion mit Organ erreichen wir 8o Vol.% O_2.

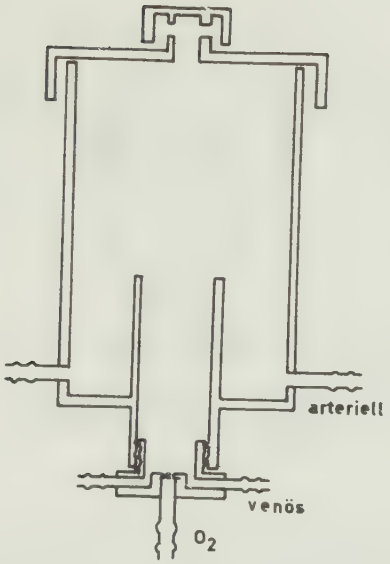
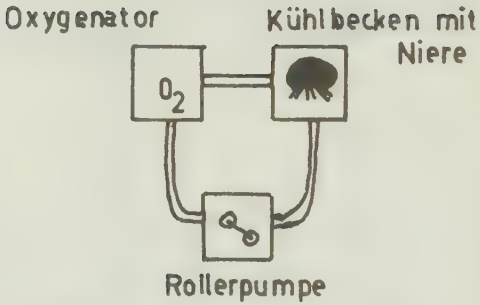


Abb.1: Oxygenatortopf im Querschnitt

Pumpe:

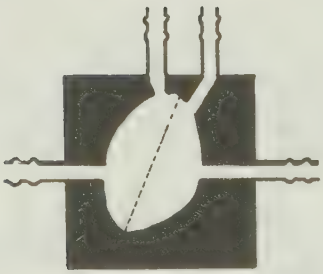
Die Pumpe ist eine doppelarmige Rollerpumpe nach de-BAKEY, die wie der Oxygenator von der Firma Ulrich-Ulm gebaut wurde (15,33). Dieses Herz der Anlage, wie es das Schema (Abb.2) zeigt, wird durch mehrere Einzelteile ergänzt:

Es erweist sich als günstig, ein F i l t e r (Abb.3) zur Entfernung der Thrombengerinnsel und anderer Aggregate aus dem System vor die Niere in den Kreislauf zu schalten (92).



Nierenperfusionsmaschine
(Schema)

Abb.2: Zentrale Teile der Nierenperfusionsanlage im Schema (Vgl. Abb.11,12 und 13).



Filter mit Plastiknetz (Querschnitt)

Abb.3: Filter im Querschnitt

Es ist aus einem Plexiglasblock geschnitten und zerfällt in zwei annähernd gleiche Teile. Zwischen ihnen wird ein Plastiknetz ausgespannt. Mit dem Ansatzstutzen auf der Oberseite kann der Hohlraum - Inhalt 3o ml - entlüftet und somit mit Blut gefüllt werden.

Den D r u c k messen wir im arteriellen Schenkel über ein Quecksilbermanometer; es ist über ein Wasserschloß ins System eingeschaltet. Das Wasserschloß selbst besteht aus einem Glasrohr und zwei gegeneinander verschraubbaren Metallteilen aus V 2 a-Stahl mit Ansatzstücken.

Im venösen Rücklauf messen wir T e m p e r a t u r und F l o w.

Um spezielle Messungen kontinuierlich aufzeichnen zu können, steht ein Kompensograph der Firma Siemens Halske zur Verfügung.

Kühlung:

Besondere Sorgfalt wurde der Kühlanlage gewidmet. Wir haben zuerst Wannen aus V 2 a-Stahl verwendet; das darin enthaltene Wasser wurde mit Eis gekühlt.und mit einem Thermostaten erwärmt (Abb.4). Zur Abkühlung des Perfusionsmittels liefen etwa 2 m des Systemschlauches durch diese Becken. Die Temperatur im Becken, also die Umgebungstemperatur der Niere, wurde zwischen 14° - 16°C konstant gehalten. Die Perfusionstemperatur selbst schwankte zwischen 1o° und 24°C. Um diese Kühlleistung zu erreichen, muß in Abhängigkeit von der Zimmertemperatur alle 35-6o Minuten Eis zum System gegeben werden, wie Abb.5 zeigt.

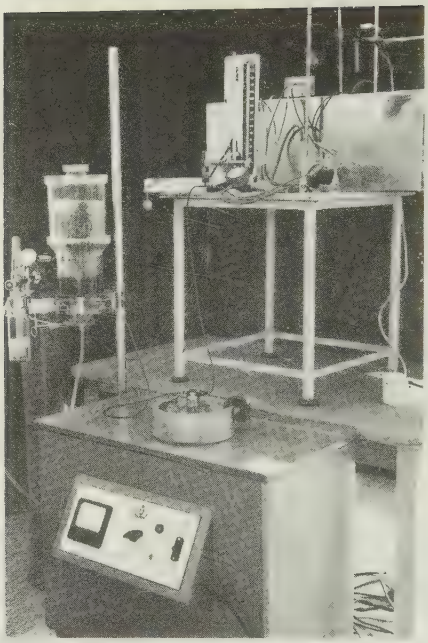
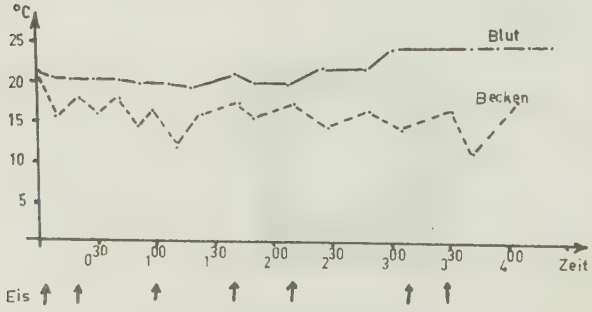


Abb.4: Nierenperfusionsanlage-Kühlung mit Eis



Kühlung mit Eis

Abb.5: Kühlung der Niere o h n e Kühlbecken. Man erkennt die Differenz von Blut-und Beckentemperatur in Abhängigkeit von der Zeit bei Kühlung mit Eis.

Diese K ü h l m e t h o d e ist u n g e n ü g e n d:

1. Umgebungstemperatur und Temperatur des Perfusionsmittels differieren um 5°C.
2. Mit der Länge des Schlauches sinkt der Druck ab. Die Kühlschlingen bedingen einen Druckabfall von bis zu lo mm Hg.
3. Mit der Schlauchlänge steigt die Hämolyserate.
4. Bei der Kühlung mit Wasser und Eis ist die Anlage nicht ausreichend sauber zu halten.

Alle diese Schwierigkeiten überwindet die Kühlanlage, die die Firma Siemens Schuckert (Abtlg.EL61) nach unseren Angaben entwickelt und gebaut hat. Zentralpunkt des gesamten Kühlvorgangs ist ein Kühlelement, das den Peltier-Effekt ausnützt.

Dieser Peltier-Effekt ist die Umkehrung des Thermo-Effektes: Fließt durch die Verbindungsstelle zweier Metalle ein Strom, so tritt je nach der Stromrichtung eine Erwärmung oder Abkühlung der Verbindungsstelle ein. Dies folgt aus dem zweiten Hauptsatz der Wärmelehre. (WESTPHAL lol).

Ein Peltierelement (Abb.6) besteht aus zwei Halbleiterschenkeln, von denen der eine n-leitend und der andere p-leitend ist. Durch eine Kupferbrücke sind beide an ihrer Stirnseite verbunden.

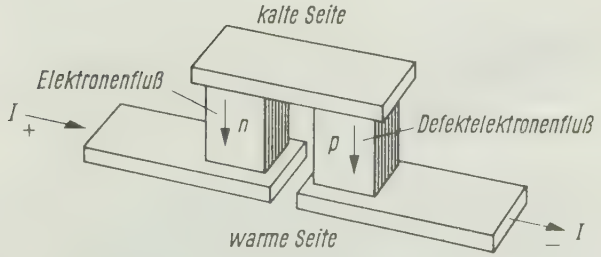


Abb.6: Peltierelement im Schema

Fließt durch dieses Peltier-Element ein Gleichstrom, so kühlt sich die eine Seite des Elements ab und entnimmt der Luft Wärme-Energie. Die an der kalten Seite aufgenommene Wärme-Energie wird an der warmen Seite an die Umgebung wieder abgegeben. Das Peltier-Element "pumpt" also Wärme-Energie von der kalten auf die warme Seite. Durch Umkehr der Stromrichtung lassen sich warme und kalte Seite vertauschen.

Durch Hintereinanderschalten mehrerer Elemente (Abb.7) läßt sich jede gewünschte Kühl-bzw. Wärmeleistung erreichen.

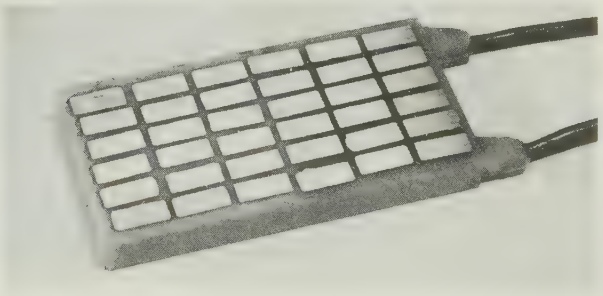


Abb.7: Mehrere Peltier-Elemente, in Serie geschaltet. Siemens Werkbild.

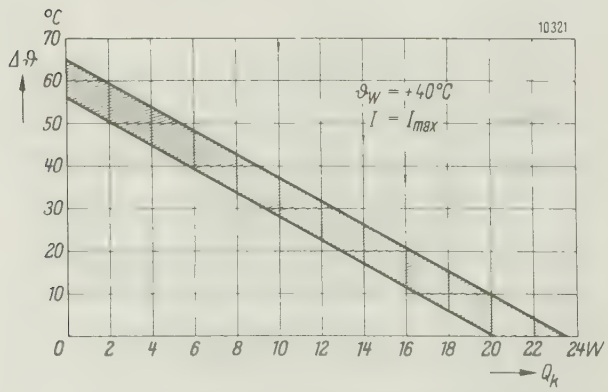


Abb.8: Zusammenhang zwischen Temperaturdifferenz und Kühlleistung. Die Beziehung ist linear.

Die Abhängigkeit der Temperaturdifferenz $\Delta\vartheta$ von der Kälteleistung Q_K bei ϑ_w = + 40°C und I = I_{opt} zeigt die Abb.8. Aus einem Nomogramm Abb.9 läßt sich die Kälteleistung bei verschiedenen Stromstärken bestimmen.

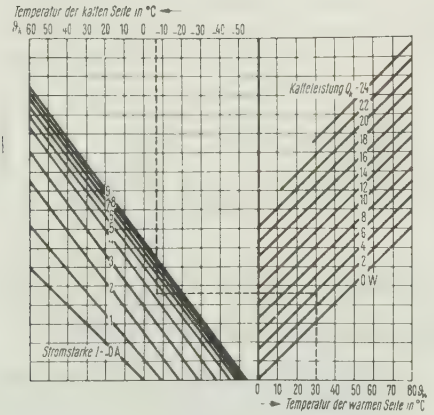


Abb.9: Abhängigkeit der Kühlleistung von der Stromstärke.- Die gestrichelte Linie zeigt eine Kälteleistung von 2 W bei einer Stromstärke I = 4,5 A. Man erkennt, wie mit steigender Stromstärke die Kälteleistung in Abhängigkeit von der Temperatur zunimmt.

Entsprechend den Erfordernissen besteht die gesamte Kühlanlage aus zwei Teilen:

H e a t - E x c h a n g e r und
K ü h l b e c k e n

Das Kühlbecken faßt 9,8 l. Es ist ausreichend groß für gleichzeitige Kühlung von zwei Nieren. Die Wärme wird dem Becken und der darin befindlichen Flüssigkeit über am Grund des Beckens angeordnete Peltier-Elemente entzogen. Die Regelung der Temperatur geschieht über ein Kontakt-Thermometer,das in das Becken eingetaucht wird. Die Temperatur der Flüssigkeit im Becken erreicht bei einer Ausgangstemperatur von 21° C nach loo min 12°C (Abb.lo)

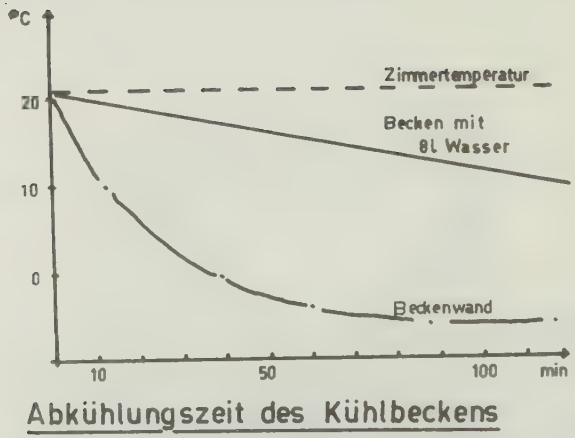


Abb.1o: Abkühlungszeit des Kühlbeckens. - Man sieht, wie die Temperatur mit und ohne Wasser absinkt.

Der Heat-Exchanger kühlt die Perfusionslösung ab. Das Blut fließt zwischen zwei Metallplatten, die als Block auf die Kühlelemente aufgeschraubt werden. Alle Teile, die mit dem Blut in Berührung kommen, sind h e i ß s t e r i l i s i e r b a r . Die Schaltung geschieht auch hier über ein Quecksilber-Kontakt-Thermometer. Die Kühlleistung des Heat-Exchangers demonstriert Abb. 11:

Ausgangstemperatur	23°C
Inhalt des Systems	6oo ml
Abkühlungszeit auf 17°C	5o min

Bei beiden Geräten wird die warme Luft über Ventilatoren entfernt. Die Geräte arbeiten wartungsfrei.

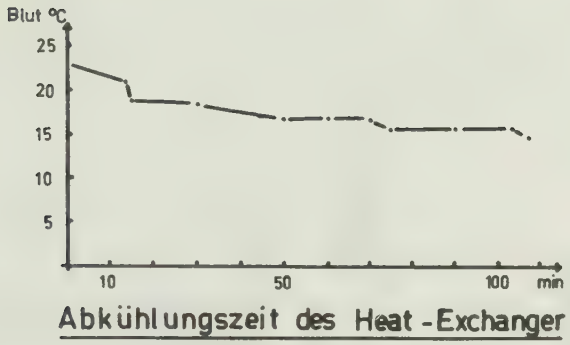


Abb.11: Abkühlungszeit des Heat-Exchanger. - Die Perfusionslösung erreicht nach 1o7 min an der Ausflußöffnung des Heat-Exchanger 15°C.

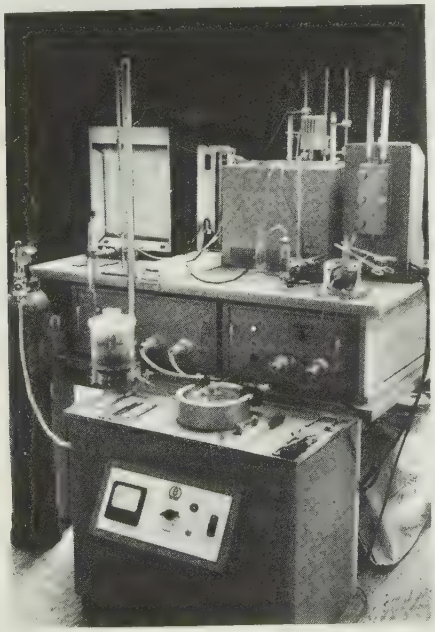


Abb.12: Maschine mit den Peltier-Kühlaggregaten.

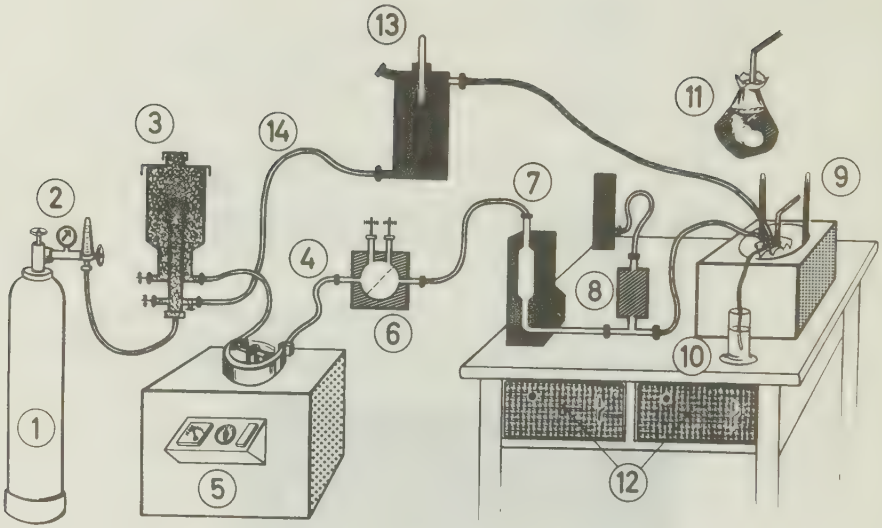


Abb.13: Versuchsaufbau im Schema:

1,2,3	Oxygenator mit Sauerstoff-Flasche
4	Arterieller Schenkel
5	Pumpe
6	Filter
7	Heat-Exchanger
8	Druckmessgerät
9,lo,ll	Kühlbecken mit Niere
12	Elektrische Aggregate
13	Temperatursonde
14	Venöser Schenkel

Aufbewahrung der Niere:

Die Niere selbst wird in einem sterilen Plastikbeutel in Ringerlösung schwimmend aufbewahrt. Um sie an den Kreislauf anschließen zu können, binden wir in Arterie, Vene und Ureter je ein Ansatzstück ein, dessen eines Ende auf die Systemschläuche paßt.

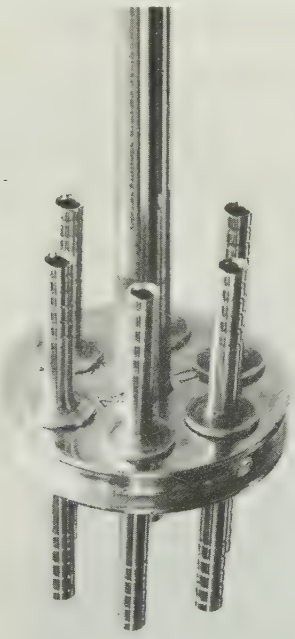


Abb.14: Haltevorrichtung für die Niere. Jeder Stutzen ist markiert. Für den Ureter ist ein Stutzen, für die Arterie und die Venen sind je zwei Stutzen vorgesehen.

Dann werden die drainierten Gefäße auf Ansatzstutzen gesteckt, die in einer Scheibe befestigt sind. Die Scheibe hat am Rand eine Nut. In dieser Nut wird der Plastikbeutel, der über die Niere gestülpt wird, festgebunden (Abb.14 und 15).

Einen Ansatzstutzen verwenden wir zur Drainage des Plastikbeutels. Die Niere blutet nämlich, sofern nicht sämtliche Kapselgefäße ligiert wurden - was meist unmöglich ist - , in dem heparinisierten Kreislauf aus dem Parenchym (57). Über den Drainageschlauch kann dieses Blut in den Kreislauf zurückgeleitet werden. Die Niere ist somit steril verpackt: Blut kann zu-und abgeleitet und der Harn gesondert aufgefangen werden.

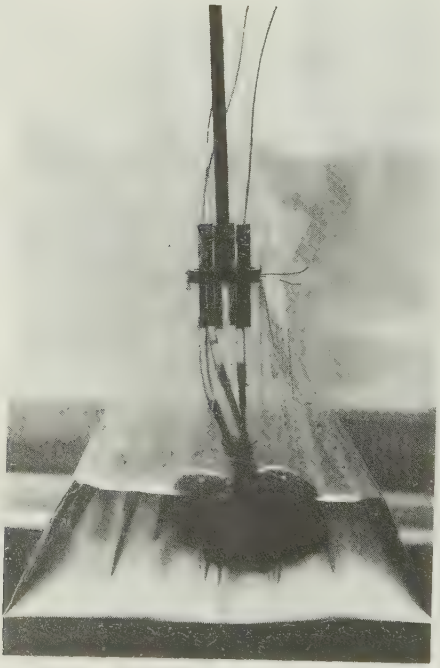


Abb.15: Niere im Plastikbeutel schwimmend, an der Haltevorrichtung fixiert.

I 2) Versuchsanordnung

Versuchseinteilung

Die linke Niere von 20-29 kg schweren, jungen Hunden wurde entfernt, 24 Stunden perfundiert und anschließend reimplantiert.

Als Lösung für die Kaltspülung haben wir getestet:

1. Ringerlösung
2. Ringer-Glucose 5 %
3. 2o %ige Mannitlösung
4. Ringer-Glucose 5 %ig mit 1 % Mannit
5. Ringerlösung mit 14 % Mannit

Das Perfusionsmittel hatte folgende Zusammensetzung:

Bei 9 Versuchen (Übersicht 5)
- 6oo ml Haemaccel[1]
- 15o ml autologes heparinisiertes Frischblut
- 1o mega Penicillin

Bei 1o Versuchen
- 2oo ml Macrodex 6 %[2]
- 1oo ml Haemaccel
- 15o ml autologes heparinisiertes Frischblut
- 1o mega Penicillin

Die gesamten Versuche sind in 2 Gruppen eingeteilt:

I. 15 Versuche bei 15°C
II. 5 Versuche bei verschiedenen Temperaturen bis zu 37°C.

Bei Gruppe I wurde die Temperatur über 24 Stunden möglichst konstant gehalten, um die Niere am nächsten Tag zu transplantieren. In bestimmten Zeitabständen, je nachdem wie es notwendig war, wurden Blut und Urinproben zur Analyse abgenommen.

---

[1] Polymerisat aus abgebauter Gelatine in 3,5 %iger Lösung; Behring-Werke

[2] Niedermolekulares Dextran in physiologischer Kochsalzlösung; Knoll AG, Ludwigshafen/Rhein

Während der Perfusion wurden Hämatokrit, spezifisches Gewicht des Harns und die p_H gemessen. Die quantitativen Analysen umfassen:

Natrium, Kalium und Calzium in Serum und Urin
Harnstoff-Stickstoff, Kreatinin, Inulin
Zucker, Lactat
Serum - Glutaminsäure - Oxalessigsäure - Transaminase
Urin - Glutaminsäure - Oxalessigsäure - Transaminase
Serum - Lactatdehydrogenase
Urin - Lactatdehydrogenase

Im Urin wurde das Sediment untersucht. Bei einigen Versuchen wurden auch Para-Amino-Hippursäure (PAH) - und Phenolrot-Clearance bestimmt.

Bei Gruppe II waren die Analysen grundsätzlich die gleichen. Es wu de aber zusätzlich erwärmt, bzw. abgekühlt. Erst nach Einstellen des Temperatur-Gleichgewichts wurden die Analysen erneut gemacht.

Für die Gruppe II gilt Gruppe I als Kontrollgruppe für 15°C; für 37°C dienen als Vergleich die Werte der Literatur.

Nicht-transplantierte, perfundierte Nieren und transplantierte, perfundierte Nieren verstorbener Versuchstiere wurden histologisch untersucht. Als Kontrollnieren verwendeten wir 3 kontralaterale, nicht-perfundierte und nicht-transplantierte Nieren der Versuchstiere und zwei Nieren eines gesunden, lebenden Hundes.

Versuchsablauf:

Vor Beginn der Operation - Nierenentnahme - wird das Perfusionsgerät steril aufgebaut (Probelauf). Die zur Kaltspülung der Niere notwendigen Instrumente sind auf einem Tisch vorbereitet. Auf Sterilität wird wegen der geplanten Reimplantation stets geachtet.

Nierenentnahme nach CALNE (26):

Die Entnahme der Niere erfolgt transabdominal. 15o ml autologes Frischblut werden aus der Aorta für die Perfusion abpunktiert und in eine vorbereitete Flasche mit 5 ml Liquemin abgelassen. Nach der Ligierung der Gefäße wird die Niere herausgenommen und gewogen.Wir binden in die Nierengefäße die Ansatzstücke ein und perfundieren mit der kalten Lösung.

Venös fließt die Lösung zurück; auch Urinfluß wird oft beobachtet. Nun binden wir die Niere in den sterilen Plastikbeutel ein, der mit Ringerlösung gefüllt ist. Bei der Nierenexstirpation ist auf ein eventuell accessorisch vorhandenes Nierengefäß zu achten: es kann sonst beim Übersehen einer Arterie zum Rückstau des Blutes kommen (SAURAMO 86, SIGEL 9o).

Dann wird die Niere an die Maschine angeschlossen.

Nierenreimplantation:

Intubationsnarkose: Narkosemittel: Trapanal[1]
Relaxans: Lysthenon[2]

---

[1] Äthyl-(1-methyl-butyl) - malonyl - thio - Harnstoff; Firma: Chemische Fabrik, Promonta GmbH,Hamburg

[2] Bernsteinsäure - bis - Cholinester; Firma: Rheinchemie GmbH, Pham.Abtlg.,Heidelberg

Nach 24 Stunden wird die Autoimplantation vorbereitet. Die Leistenbeuge ist als Implantationsort vorgesehen (GOODWIN 1963,37). Die Femoralgefäße werden präpariert. Auf ein Zeichen des Operationsteams hin, das die Gefäße für die Anastomosen freipräpariert hat, wird die Niere vom Perfusionssystem entfernt und eiligst in den Operationssaal zur Reanastomosierung gebracht. Die Arterie wird End-zu-End, die Vene End-zu-Seit angeschlossen (26,38).

Der Blutverlust während der Reimplantation wird durch Fremdblut und Haemaccel ersetzt.

Postoperativ erhält der Hund Antibiotica und, bis er selbst fressen kann, Infusionen. Nach 7-lo Tagen wird ein Ausscheidungspyelogramm gemacht. Es erfolgen tägliche Kontrolle des Harnstoff-N in Serum und Urin und andere interessierende Untersuchungen.

I 3) Untersuchungen an der isolierten Niere

Methodik der physikalischen Beeinflußbarkeit

Es wurden folgende Beziehungen untersucht:

Konstante	Veränderliche	
	Unabhängige	Abhängige
Druck	Temperatur	Blutminutenvolumen
	Perfusionsdauer	PRU_{100}
Minutenvolumen	Temperatur	Druck
Blutminutenvolumen + Temperatur	Druck	Harnproduktion
Blutstrom + Druck	Temperatur	Harnproduktion

Der Druck wurde durch Regulierung des Blutminutenvolumens konstant gehalten. Die Temperatur ließ sich mit Hilfe des Heat-Exchanger und Kühlbeckens regeln.

Meßgröße für den intrarenalen Widerstand (PRU_{loo}):

Wir geben den Druck im Perfusionssystem als PRU_{loo} an (= pressure renal unit/loo g Niere) (HANSSON, 42).

$$PRU_{loo} = (mm\ Hg \cdot min \cdot loo\ g) : ml$$

Die Einführung dieser Einheit erlaubt uns, Nieren verschiedener Versuchsreihen trotz unterschiedlicher Größe untereinander zu vergleichen. Gleichzeitig geht der Blutstrom in die Berechnung mit ein, der bei unserer Pumpe in enger Korrelation zum Druck steht. Es gilt:

$$(I) \quad PRU_{loo} = \frac{mm\ Hg}{ml\ Blut}$$

Denn es handelt sich um eine volumenkonstante Pumpe:

> Höherer Druck wird durch höheren Flow erzeugt und umgekehrt (Abb. 16). Durch Verwendung einer Quecksilberbirne,die über ein Wasserschloß am System angeschlossen ist, läßt sich der Druck auch unabhängig vom Flow regeln.

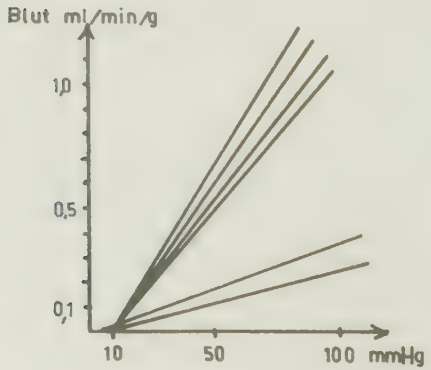


Abb.16: Der PRU loo ist indirekt dem Blutstrom und direkt dem Druck proportional

Mit steigendem PRU_{loo} verläuft die Kurve mm Hg - Blut ml/min/g flacher. Das bedeutet, daß bei hohem PRU_{loo} einer Veränderung des Blutstromes eine größere Druckänderung folgt als bei geringem PRU_{loo} (Abb. 17).

$$PRU_{loo} = \chi \cdot (\text{mm Hg}) \cdot tg\,\alpha$$
$$tg\,\alpha = f\,(1/\text{ml})$$

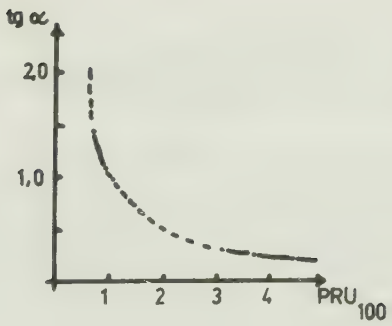


Abb.17: PRU loo und Durchflußvolumen. - Bei niederem PRU loo steigt bei Verdoppelung des Blutstromes der Druck weniger an als bei hohem PRU loo.

Das Verhältnis Druck/Volumen ist andererseits gleich dem Widerstand, den die Niere dem Blutstrom entgegensetzt.

$$(II) \quad W = \frac{\Delta P}{V_o} \; ; P = P_{sys} - P_{dia}$$

Nach dem HAGEN - POISEUILLE' schen Gesetz gilt:

$$V = \Delta P \cdot \frac{r^4 \cdot \pi}{8 \cdot l \cdot \eta}$$

Daraus ergibt sich:

$$(III) \quad \frac{V}{P} = \frac{r^4 \cdot \pi}{8 \cdot l \cdot \eta} \equiv W \equiv PRU_{100}$$

Vergleichsgröße für die Harnproduktion:

Da die Hundenieren in ihrem Gewicht sehr unterschiedlich sind, haben wir den Harnfluß auf 100 g Niere bezogen:

Benennung ml/min/100 g Niere

Um die Versuche untereinander vergleichen zu können, führen wir den "relativen Harnfluß" ein, der auf 80 mm Hg bezogen wird und gleich 1,0 ist. Harnfluß bei anderen Drucken wird auf diese "Einheit" bezogen.

Methodik der chemischen Analysen

Bei der Untersuchung der Proben verwendeten wir die folgenden Analysevorschriften:

Freies Hämoglobin in Plasma und Urin nach FINK (35):

Hämoglobin wird in ammoniakalischem Medium in Pyridin - Ferrohämchromogen übergeführt. Die Intensität des sich bildenden Farbkomplexes wird photometrisch [1] ausgewertet.

Natrium und Kalium in Serum und Urin:

Na und K wurden flammenphotometrisch mit dem Auto-Analyser[2] in der Universitäts-Frauenklinik von Erlangen gemessen.

Phosphor in Serum und Urin[3]:

Der anorganische Phosphor wird ohne vorherige Enteiweißung mit Molybdänsäure in einen Phosphormolybdänsäurekomplex übergeführt, durch Ascorbat reduziert zu Molybdänblau und photometriert. Zur Stabilisierung der Farbe wird Borax zugesetzt. Natrium - Pyrosulfit verhindert eine unspezifische Komplexsalzbildung. Carbonat-Sulfit hält am Ende der Reaktion die Eiweiße in Lösung.

p_H - Messung nach BARTELS (8) [4]

Glucose in Serum und Urin [5]

Die enzymatische Bestimmung ist nach BARTHELMAI(9) sehr spezifisch (Fehlerbreite ± o,6 %).

---

1 Für alle photometrischen Messungen verwenden wir das Gerät Elko III; Firma Carl Zeiss,Oberkochen

2 Technikon Instruments Comp. LTD.,London,England

3 Schweizer-Hall - Test, Schweizerhall,Lörrach/Baden

4 Polymetron,Zürich; Elektroden:Firma Ingold-Frankfurt

Lactat in Serum und Urin [1]

Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Reaktion L-Lactat + $DPN^+ \rightleftharpoons$ Pyruvat + DPN-H + H^+. Das Gleichgewicht der Reaktion liegt weit auf der Seite von Lactat und DPN^+. Durch DPN-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen des während der Reaktion gebildeten Pyruvat durch Hydrazin kann es völlig auf die Seite von Pyruvat und DPN-H verschoben werden. Lactat wird unter solchen Bedingungen quantitativ in Pyruvat überführt, wobei in stöchiometrischem Verhältnis DPN^+ hydriert wird. Das entstandene DPN-H dient als Messgröße.

Harnstoff in Serum und Urin [1]

Harnstoff wird enzymatisch in CO_2 und NH_3 gespalten. Die hierbei entstehenden Ammoniumionen bilden mit Phenol und Hypochlorid einen blauen Farbstoff, dessen Intensität quantitativ ausgewertet wird.

Kreatinin in Serum und Urin [2]

Kreatinin wird nach der JAFFE'schen Reaktion nachgewiesen. Alkalische Pikrinsäurelösung wird durch Kreatinin reduziert. Die dadurch entstehende Farbdifferenz wird gemessen.

Inulin

Inulin bestimmen wir nach der Mikromethode nach FYHR, KACZMARCZYK und KRÜTTGEN: Anthron-Reagens reagiert bei 55°C und einer Reaktionsdauer von 10 Minuten mit Inulin unter Bildung eines blaugrünen Farbtones.

Paraaminohippursäure

Zur PAH-Bestimmung verwenden wir die Methode nach TEPE. PAH gibt mit Ehrlichs-Reagens eine schnell auftretende Gelbfärbung, deren Intensität der Konzentration entspricht.

---

1 Biochemica-Test-Kombination; Boehringer-Mannheim

2 Chemische Fabrik Asal Berlin, 62 Wiesbaden

Phenolrot

Phenolrot reagiert bei alkalischen p_H intensiv blau-rot. Die Farbintensität ist der Konzentration direkt proportional.

Lactatdehydrogenase[1] nach BERGMEYER (13)

Das Enzym Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die wasserstoffübertragende Reaktion

$$\text{Lactat} + DPN^+ \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + DPN\text{-}H + H^+$$

deren Gleichgewicht weit auf der Seite von Lactat und DPN^+ liegt. Zur Messung der Aktivität in biologischem Material verfolgt man den zeitlichen Umsatz von Pyruvat und DPN-H, wovon DPN-H Messgröße ist.

Glutamat - Oxalacetat - Transaminase [1]

Das Enzym Glutamat-Oxalacetat-Transaminase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion

$$\text{Glutamat} + \text{Oxalacetat} \rightleftharpoons \text{Asparaginat} + \text{A-Ketoglutarat}$$

Man mißt die Aktivität der Transaminase bei der von rechts nach links ablaufenden Reaktion durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden Oxalacetats. Diese wird in der gekoppelten, durch Malatdehydrogenase katalysierten "Indikatorreaktion" bestimmt:

$$\text{Oxalacetat} + DPN\text{-}H + H^+ \rightleftharpoons \text{Malat} + DPN^+$$

Der DPN-H-Verbrauch ist proportional der gebildeten Menge an Oxalacetat und damit Messgröße (54).

---

1 Biochemica-Test-Kombination, Boehringer-Mannheim

Methodik der Clearance-Untersuchungen

Das Harnminutenvolumen wird routinemäßig gemessen. Bei den Blut-und Harnproben werden endogener Harnstoff-N und endogenes Kreatinin bestimmt. Phenolrot, PAH und Inulin setzen wir dem System zu und bestimmen nach 3o und 6o Minuten ebenfalls die Ausscheidung. Phenolrot wurden 5 ml, Inulin als 1o%ige Lösung 5 ml und PAH als gesättigte Lösung 3 ml i.v. gegeben. Die Berechnung der Clearance erfolgt nach der Formal

$$\frac{\text{ml Harn/min} \cdot c_{Urin}}{c_{Plasma}}$$

Wir beziehen den Harnfluß auf 1oo g Niere. So ergibt sich als Benennung für die Clearance

ml/min/ 1oo g Niere.

Methodik der medikamentösen Beeinflußbarkeit der isolierten Niere.

Blutdrucksenkende Pharmaca

Wir haben bei unserer Maschine nicht routinemäßig blutdrucksenkende Pharmaca verwendet, wie es PAQUET (78) angibt. Er setzt Complamin und Euphyllin zu. Zum einen wollten wir ihre Wirkung als Einzeldosis untersuchen, zum anderen gibt HUMPHRIES (52) an, daß Vasodilatatoren den Blutstrom nicht beständig verbessern.

Die Wirkung von Papaverin [1], Euphyllin [2], Hydergin[3] und Regitin [4] haben wir an Hand von
a) Blutdruckverhalten
b) Harnminutenvolumen und
c) Clearance-Untersuchungen beobachtet.

Diuretica

Lasix[5], Esidrix[6] und 2o%ige Mannitlösung wurden in der gleichen Weise wie die blutdrucksenkenden Pharmaca untersucht.

Hormone

Wir untersuchen die Ansprechbarkeit der isolierten Niere auf Aldosteron[7] und Adiuretin[8] bei verschiedenen Temperaturen. Als Präparate verwenden wir Aldocorten und Tonephin.

---

[1] Papaverin-Sulfat; Knoll A.G.Ludwigshafen/Rhein

[2] Theophyllin - Präparat; BYK-Gulden,Lomberg,Konstanz

[3] Hydergin enthält gleiche Teile der reinen Alkaloide Dihydroergocornin,Dihydroergocristin,Dihydroergocryptin in Form ihrer methansulfonsauren Salze. Sandoz AG,Nbg.

[4] 2-(N-p-tolyl-N-m-oxyphenyl-aminomethyl) - imidazolin; Ziba AG,Wehr/Bade

[5] 4- Chlor-N-(2-furylmethyl) - 5- sulfamoyl - antranilsäure; Farbwerke Hoechst AG,Frankfurt/Main

[6] Hydrochlorothiazid; Ciba AG,Wehr/Baden

[7] 4-3,2o-dioxo-11,18; oxido-18,21; dihydroxy-pregnen; Ciba

[8] Diuresehemmende Fraktion des HHL; Hoechst AG,Frankfurt/M

II) Versuchsergebnisse

A) Vorversuche

Prüfung der Lösung für die K a l t s p ü l u n g der Niere

Besonders wichtig ist die Kaltspülung der Niere:

1. Zur Abkühlung des Organs, um es vor Schaden durch die Ischämie zu bewahren.
2. Zur Spülung der Niere, um Thrombenbildung und Erythrozytenaggregate zu vermeiden.

Die Ergebnisse bei den verschiedenen getesteten Kaltspülungslösungen sind in Übersicht 3 zusammengestellt. Es fand sich:

a) Die ischämische Zeit schwankt von 12-32 Minuten, wenn man von den Versuchen 5 und 8 absieht. Hier ist sie aus technischen Gründen länger. Ausschlaggebend ist aber nicht so sehr die absolute ischämische Zeit als jene Zeitspanne, bis die Kühlung eingeleitet ist (Relative ischämische Zeit). Sie schwankt bei uns von 2-14 Minuten (Mittel: 8 min).

b) Der Beginn des Urinflußes der isolierten Niere am Perfusionsgerät wird vom Kaltspülungsmittel beeinflußt (Übersicht 4; Abb.18). Eine Kombination von Ringerlösung mit 6 % Mannit erweist sich als günstig; die Niere produziert sofort bei Perfusionsbeginn Urin.

Abkühlungsmittel	Urinflußbeginn nach x-Minuten (Mittelwert)
Ringer-Glucose 5 %	275
Ringerlösung	16o
Mannit 2o %	24
Ringerlösung mit 6 % Mannit	2 (sofort)

Übersicht 4: Zusammenhang zwischen Abkühlungsmittel und Urinflußbeginn. - Ringerlösung mit Mannit erweist sich als die beste Zusammensetzung.

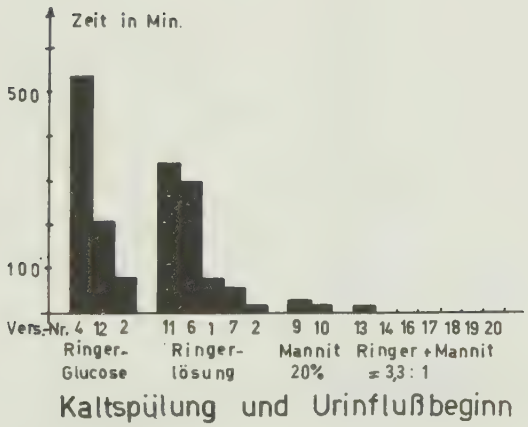


Abb.18: Kaltspülung und Urinflußbeginn.

Versuch Nr.	Ischämische Zeit in min	Abkühlungsmittel Art	Menge ml	mm Hg	Perfusionszeit in min.	Blut ml/min/g	Urin im Op.
1	12	Ringer-Lösung		132	8o	o,63	0
2	15	Ringer-Lösung	25o	96	17	o,93	+
3	32	Ringer-Glucose	25o	84	78	1,2o	
4	3o	Ringer-Glucose	25o	2o5	54o	o,7o	0
5	45	Ringer-Lösung					0
6	25	Ringer-Lösung	25o	58	3oo	o,81	0
7	26	Ringer-Lösung	25o	66	64	o,36	0
8	41	Ringer-Lösung	25o				0
9	29	Mannit 2o %	4oo	86	29	o,28	++
1o	26	Mannit 2o %		66	2o	o,48	++
11	22	Ringer.Glucose + 15 ml Mannit	25o	66	2o6	o,6o	0
12	2o	Ringer.Lösung	45o	66	34o	o,9o	0
13	25	1oo ml Ringer + 4oo ml Mannit	35o	7o	15	o,46	0
14	24	15o ml Ringer + 35o ml Mannit	3oo	92	o	o,3o	0
15	5o	15o ml Ringer + 35o ml Mannit	35o	-	-	-	++
16	28	15o ml Ringer + 35o ml Mannit	5oo	98	0	o,71	0
17	29	4oo ml Mannit	4oo	1o2	0	o,27	0
18	22	5oo ml Ringer + 15o ml Mannit	35o	78	0	o,33	++
19	25	5oo ml Ringer + 25o ml Mannit	3oo	8o	0	o,45	+
2o	21	5oo ml Ringer + 1oo ml Mannit	3oo	94	0	o,67	0

Übersicht 3: Abkühlungsmittel und Urinflußbeginn. - Es sind die Messwerte der einzelnen Versuche angegeben, die deutlich die Überlegenheit einer Kombination von Ringerlösung mit Mannitlösung als Abkühlungsmittel zeigen.

Übersicht 5: Perfusionsmittel, Perfusionszeit, Nierengewicht und anoxische Zeit bei den Versuchen 1-20.

Versuch Nr.	Hund			Perfusionsmittel in ml					Perfusionszeit in sec		Niere		Anoxische Zeit in Min.		Transplantation	PRU_{100}		
	kg	alter in Jahren	geschlecht	Haemaccel	Macrodex 6%	Blut, autolog	Penicillin in Mega	Liquemin in I.E.			gewicht in g	gewichtszuwachs	Nierenexstirpation	Transplantation		Beginn	Ende	max
1	24	3	♀	620	–	150	10	25000	6 1/4	li	63	25%	12	–	⊖	1,13	4,96	4,96	
2		1 1/2	♂	620	–	150	10	25000	25	li	45	55%	15	30	+	0,97	2,36	3,96	
3	24	2	♂	600	–	140	10	25000	24 3/4	li	70	–	32	–	⊖	3,82	1,50	3,82	
4	24	3/4	♂	650	–	140	10	25000	23	li	90	50%	30	40	+	4,09	4,48	4,48	
5	24	3/4	♂	500	–	190	10	25000	7	re	70	–	45	–	⊖	3,00	4,82	6,93	anurisch
6	25	3/4	♂	550	–	120	10	25000	24 3/4	li	70	37%	25	51	+	1,87	5,41	6,44	
7		4	♂	500	–	150	10	25000	27 3/4	li	70	23%	26	–	⊖	4,00	9,50	9,50	
8	25	3	♂	400	–	140	5	25000	22	li	–	–	–	33	+	7,00	53,00	53,00	anurisch
9	20	3/4	♂	600	–	140	5	25000	23 3/4	li	65	38%	29	55	+	3,70	34,00	34,00	
10	25		♂	150	200	100	5	1000	25	li	75	13%	26	40	+	1,53	2,30	2,30	
11			♂	120	100	140	5	1000	24 3/4	re	70	–	22	22	+	1,87	2,25	2,39	
12	28		♂	150	200	150	5	25000	24 1/2	li	75	27%	20	31	+	3,10	3,26	5,60	
13	25	2	♂	100	200	150	10	25000	3	li	85	6%	25	50	+	1,89	1,45	1,89	
14	24	1	♀	100	200	150	10	25000	80	li	85	19%	24	–	⊖	3,53	3,54	44,60	
15	29	1 1/2	♀	ohne Perfusion!						li	–	–	–	50	+	–	–	–	
16	29	2	♂	100	200	150	10	1000	20 1/4	li	60	33%	30	57	+	1,71	9,70	12,00	
17	27	1	♂	100	200	150	10	2000	22 1/2	li	70	–	12	–	⊖	5,90	1,15	3,60	oligurisch
18	23		♂	110	200	150	10	2000	27 1/2	li	60	8%	22	–	⊖	2,20	1,18	3,92	
19	28	3	♂	100	220	150	20	2500	24	li	60	24%	25	–	⊖	1,78	2,88	2,88	
20	21		♂	100	200	180	10	2000	11	li	55	–	21	–	⊖	1,40	10,2	34,6	

Einfluß der Perfusionslösung auf den Perfusionsverlauf

Die Zusammensetzung der Perfusionslösung ist von entscheidender Bedeutung für die Funktion der isolierten Niere, da die Perfusionslösung die Aufgaben des Blutes im Organismus weitgehend übernehmen soll.

Es ergab sich:

1. Mit den getesteten Perfusionsmitteln erreicht man 8o Vol.% O_2.
2. Der Druckanstieg während der Perfusion ist von der Zusammensetzung des Perfusionsmittels abhängig (Übersicht 5).

Die Mittelwerte des PRU_{1oo}-Anstieges und des Gewichtszuwachses in % nach 24 Stunden-Perfusionszeit zeigen (Übersicht 6), daß bei einer Mischung von Macrodex und Haemaccel Druck-und Gewichtsanstieg gering sind.

	PRU_{1oo}-Anstieg Mittelwert	Gewichtszuwachs in % (Mittelwert)
Haemaccel	3,5	4o,6
Macrodex 6 % + Haemaccel	2,6	22,1

Übersicht 6: Abhängigkeit des Druck-und Gewichtszuwachses vom Perfusionsmittel

H ä m o l y s e - Rate des Perfusionssystems

Das Nierenperfusionssystem verursacht eine Hämolyse. Diese ist bedingt durch viele Faktoren; die wichtigste Rolle spielen Pumpe, Oxygenator und Niere.

Wir haben untersucht:

1. die Abhängigkeit der Hämolyse von der Art des Perfusionsmittels im Reagenzglasversuch.
2. die Hämolyse im Laufe des Versuchs in Abhängigkeit von den Volumenpassagen.

Verdünnungsmittel	Verhältnis Macrodex/ Haemaccel	Blut/ Plasma-Expander	Hb mg %	p_H
Serumleerwert				8,2o
Haemaccel	-	1:1	26,4	7,95
Haemaccel	-	1:2	33,3	7,85
Haemaccel	-	1:3	38,2	7,58
Haemaccel	-	2:1	26,8	7,87
Macrodex 6 %	-	1:1	27,2	7,98
Macrodex 6 %	-	1:2	34,3	8,oo
Macrodex 6 %	-	1:3	5o,o	7,76
Macrodex + Haemaccel	2:1	1:1	27,2	7,76
Macrodex + Haemaccel	2:1	1:2	28,7	7,34
Macrodex + Haemaccel	1:1	1:1	24,8	7,79
Macrodex + Haemaccel	1:1	1:2	34,3	7,83
Haemaccel	-	1:4	37,o	7,66

Übersicht 7: Im Reagenzglasversuch wurde die Hämolyse bei Macrodex 6 % und Haemaccel in verschiedenen Verdünnungen getestet.

Zu 1: Der Reagenzglasversuch (Übersicht 7 und Abbildung 19) zeigt, daß

a) mit steigender Verdünnung des Blutes die Hämolyse ansteigt,

b) Macrodex 6 % eine höhere Hämolyse verursacht als Haemaccel.

c) Bei Verwendung eines Verhältnisses Haemaccel:

Macrodex = 1:1 ist die Hämolyse wenig geringer als bei Verwendung von reinem Haemaccel.

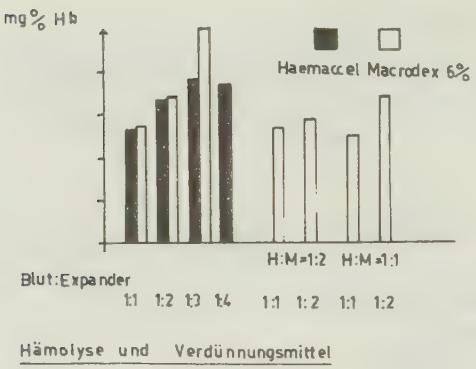


Abb.19: Hämolyse und Verdünnungsmittel - Reagenzglasversuch. Graphische Darstellung zu Übersicht 7 . Bei gleicher Verdünnung wie Haemaccel verursacht Macrodex 6 %ig eine höhere Hämolyse. Mit steigender Verdünnung nimmt die Hämolyse zu.

Zu 2: a) Das freie Hb im Plasma steigt bei der Mehrzahl der Versuche langsam an. Ab der 1oo. Volumenpassage geht es steil in die Höhe (Abb.2o). Bei Versuch 8,9 und 19 fällt der Zusammenhang von Blutstromrückgang und plötzlichem Hb-Anstieg auf.

b) Der Gehalt des Urins an freiem Hämoglobin liegt unter dem Serumwert. Er muß nicht unbedingt mit dem Serum-Hb in direkter Beziehung stehen (Abb. 2o-Versuch 19).

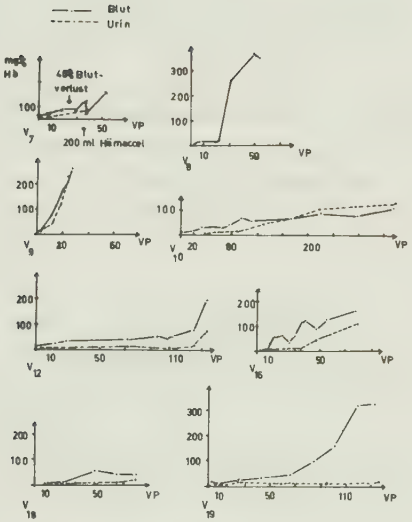


Abb.2o: Freies Hb und Volumenpassagen bei den einzelnen Versuchen. - Freies Hb im Plasma und Urin steigen nicht parallel an.

B) Ergebnisse - Hauptversuche

Alter, Gewicht und Geschlecht der verwendeten Hunde sind in Übersicht 5 zusammengestellt, ebenso weitere Messungen während der Operation: Nierengewicht, anoxische Zeit. Bei 9 Versuchen wurde das autologe Frischblut nur mit Haemaccel verdünnt. Bei 1o Versuchen verwendeten wir zusätzlich Macrodex 6 %.

Ein typischer Versuchsablauf ist in Abb.21 graphisch dargestellt. Man erkennt, wie mit der Erwärmung der Druck absinkt, und das Blutminutenvolumen bei gleicher Umdrehungszahl ansteigt.

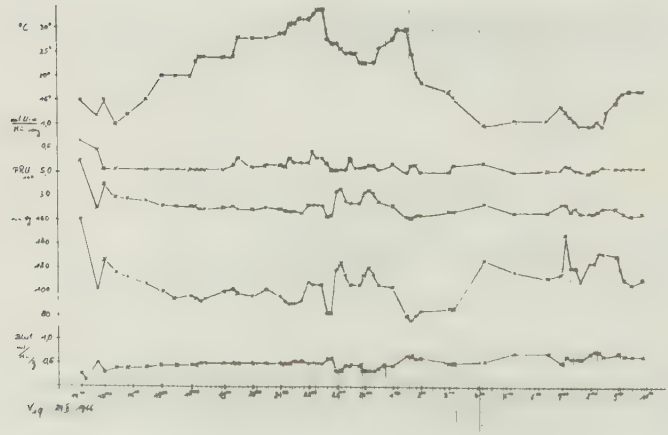


Abb.21: Graphische Darstellung eines typischen Versuchsablaufs (Versuch 17) - 15 Minuten nach Perfusionsbeginn hat sich der Druck eingestellt. Mit der Erwärmung sinkt der Druck ab und das Urinminutenvolumen steigt an.

B 1) Physiologische Untersuchungen bei der isolierten Niere

Wie bereits erwähnt, ist bei der Konservierung von Nieren die Bestimmung des Funktionszustandes der Niere von Bedeutung. Bei der von uns verwendeten Temperatur von 15°C existieren nur sehr wenige Untersuchungen. Es ist aber verständlich, daß die Niere bei 15°C ein ganz anderes Verhalten zeigt als bei Normothermie: bei Hypothermie können Stoffe im Harn "physiologisch" vorkommen, die bei 38°C auf einen Nierenschaden hinweisen.

Wir haben daher bei der isolierten Niere im Temperaturbereich von 15° bis 35°C untersucht:

a) ihr Ansprechen auf physikalische Veränderungen
b) ihre Ausscheidungsfunktion
c) ihre Ansprechbarkeit auf pharmakologische Reize
d) die Enzymwerte bei der isolierten Niere.

Physikalische Beziehungen

Es wird jeweils ein Parameter verändert, und die Abhängigkeit eines zweiten von ihm untersucht; alle weiteren Veränderlichen werden konstant gehalten.

1) Beziehung zwischen Minutenvolumen und Temperatur:

I) Temperatur konstant (Übersicht 8)

Versuch Nr.	Blut ml/min/g
1	o,55
2	o,45
3	o,8o
4	o,22
5	o,27
6	o,35
7	o,38
8	o,32
9	o,25
1o	o,56
11	o,75
12	1,2o
13	o,75
14	o,26
16	o,71
17	o,45
18	o,96
19	1,1o
2o	1,oo
22	o,94

Übersicht 8: Einzelmessungen des Blutminutenvolumens bei Perfusionsbeginn, 8o mm Hg und 15°C

Bei 8o mm Hg schwankt der Blutfluß bei 15°C von o,22 - 1,2o ml/min/g.

II) Druck konstant - Temperatur veränderlich

Man erkennt deutlich den Anstieg des Durchflußvolumens bei Erwärmung (Abb.22; Übersicht 9). Er ist bei den einzelnen Versuchen verschieden groß, obwohl der Hämatokrit der Perfusionslösung gleich ist. Alle Kurven haben einen charakteristisch geschwungenen Verlauf. Bei 26°C ist ihr Wendepunkt. Dieser Wendepunkt kommt in den ersten Ableitungen (Δml/min/g) deutlich zum Ausdruck. Die Werte Δml wurden durch Auswertung der experimentellen Messergebnisse gefunden. (Abb.22).

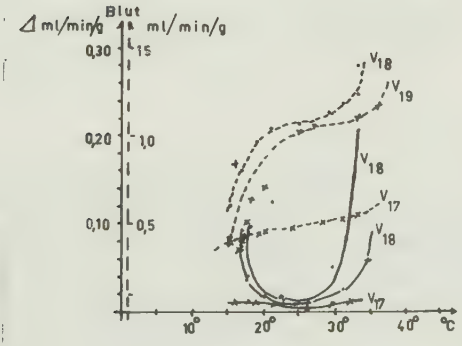


Abb.22: Zusammenhang zwischen Blutminutenvolumen und Temperatur. - Den Wendepunkt der Kurve "Blut ml/min/g" (gestrichelt) bei 26°C zeigt die experimentell gefundene 1. Ableitung.

Versuch Nr.	15°	17°	19°	21°	25°	27°	29°	31°	33°C
17	o,4o	o,42	o,44	o,45	o,48		o,5o	o,52	o,54
18	o,6o		o,96	1,o4	1,o7		1,13	1,18	1,23
19	o,41	o,63	o,7o		1,o2	1,o5			1,1o
2o			o,12		o,19				

Übersicht 9: Blutstrom in ml/min/g Niere in Abhängigkeit von der Temperatur. Mit der Erwärmung steigt die Durchblutung der Niere an.

III) Verdünnung des Perfusionsmittels

Bei Verdünnung des Blutes mit Ringer-oder Kochsalzlösung sinkt der Druck ab; es kann ein höherer Blutstrom erreicht werden. Bei Blutzugabe steigt der Druck an.

Zusammenfassung:

Der Blutstrom steigt mit Erwärmung des Nierengewebes bei konstant gehaltenem Druck von 8o mm Hg an. Dieser Anstieg ist nicht direkt proportional zur Temperatur, sondern die Kurve zeigt eine charakteristische S - förmige Krümmung. Das bedeutet, daß im Bereich von 26°C Veränderungen der Temperatur nur geringfügige Änderungen des Blutstromes zur Folge haben.

2) Physikalische Beziehungen -
Intrarenaler Widerstand und Perfusionsdauer

	PRU_{loo} nach Stunden									
o	1	2	3	6	9	12	15	18	21	24
o,97	1,68	1,95	1,96	1,96	3,96	3,53	3,38	2,75	2,67	2,36
3,82	1,28	1,o7	1,94	o,7o	o,96	1,1o	1,84	1,95	1,71	1,5o
4,o9	5,46	4,37	5,7o	26,o	1o,25	7,6o	7,74	2,77	3,63	4,48
1,87	1,27	1,58	1,77	2,78	2,42	3,5o	6,13	4,66	3,61	5,55
4,oo	1,78	2,38	2,57	2,51	3,8o	4,1o	4,oo	3,9o	2,24	9,5o
3,7o	3,42	3,2o	3,12	1o,35	15,7o	14,25	32,oo	22,4o	3o,66	34,oo
1,53	1,41	1,33	1,5o	1,42	1,37	1,5o	1,6o	1,86	1,82	2,3o
3,1o	3,52	o,51	o,56	o,84	o,8o	1,26	2,16	2,12	4,11	3,26
3,5o	2,86	4,38	3,68	3,48	15,oo	6,5o	7,8o	8,6o	14,51	33,oo
1,32	1,46	1,33	1,43	1,65	4,3o	4,oo	1,71	3,2o	9,7o	- -
5,9o	2,4o	2,8o	2,2o	1,9o	3,4o	1,4o	1,8o	1,5o	- -	- -
2,2o	1,o5	o,9o	o,8o	o,84	o,81	1,o4	1,7o	1,8o	2,6o	3,58
1,78	1,o1	1,65	1,59	1,49	1,97	1,34	1,18	1,55	2,94	2,46

rsicht 1o: PRU loo in Abhängigkeit von der Perfusionszeit bei Versuch 2-19. - Der intrarenale Widerstand steigt während der Perfusion an.

Der Druck steigt während der Perfusion im ganzen an (Übersicht 1o). Dieses Verhalten zwingt immer wieder zum Verringern des Blutstromes (52,77,88). Man kann aber zwei verschiedene, experimentell gefundene Verhaltensweisen der isolierten Niere unter gleichen Bedingungen unterscheiden:

a) Der Druck fällt innerhalb der ersten 2 Perfusionsstunden ab und steigt dann wieder an.

b) Der Druck steigt während der Perfusion von Anfang an kontinuierlich an.

Zu a) Der Druck sinkt ab (Abb.23b):
Er fällt in der ersten Stunde der Perfusion um rund 4o % ab. Nach 12 Stunden Perfusion steigt der Druck wieder an, um nach 2o Perfusionsstunden den Ausgangswert zu erreichen.

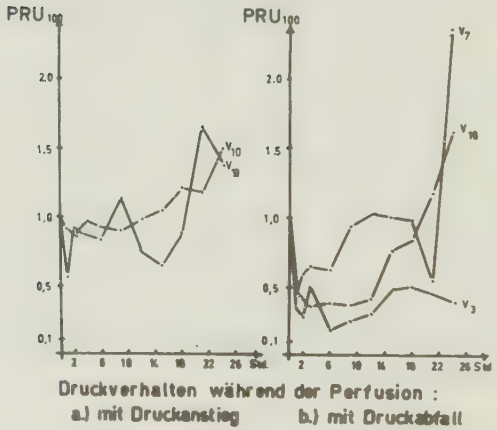


Abb. 23: Unterschiedliches Druckverhalten während der Perfusion bei konstantem Blutminutenvolumen.

Zu b) Der Druck steigt an (Abb.23 a):
Die Ursache des sofortigen kontinuierlichen Druckanstieges ist ungeklärt. Während der Perfusion war nur folgendes auffällig:

Versuch - Nr.	Beobachtungen
2	Der Puls des Versuchstieres ist während der Operation sehr schwach, die Niere schlecht durchblutet.
4	Die Niere ist während der Perfusion 5 1/2 Stunden gestaut.
5	Die Niere lag im Operationssaal 45 Minuten in Normothermie, ohne kalt durchspült worden zu sein.
14	Die Niere stammt von einer schwangeren Hündin. Die Niere erscheint geschrumpft und ihre Oberfläche höckerig.
16	Wegen eines Loches in der Nierenarterie, entstanden beim Abpunktieren des Blutes, war die Durchströmung der Niere gering. Der Hund starb nach der Autotransplantation an einem Stress-Ulcus.

Meist zeigt sich ein hoher Druck, bzw. ein geringer Blutstrom. Auffällig ist der Unterschied im Gewichtszuwachs bei Fall a und b (Übersicht 11).

	Gruppe mit Druck-Abfall	Anstieg
Mittl. Gewichtszuwachs in % des Ausgangswertes	19,o	38,5
$3\bar{\sigma}$	$\pm$ 11,o	$\pm$ 14,2
Grenzwerte	3o,o - 8,o	52,7 - 24,3

Übersicht 11: Man erkennt, wie bei Druckabfall der Gewichtszuwachs der Niere geringer ist als bei den Versuchen mit Druckanstieg

Es ist auffallend, daß bei der Gruppe mit sofortigem Druckanstieg die Nierenfunktion nicht normal war.

Physikalische Beziehungen -
3. Druck und Temperatur - konstanter Blutstrom

Bei 4 Versuchen wurde der Zusammenhang zwischen Druck und Temperatur bei konstantem Blutstrom untersucht (Abb.24).

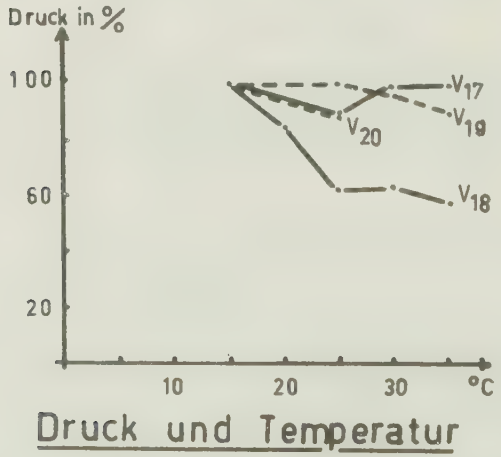


Abb.24: Bei Erwärmung sinkt der Druck ab.

Zusammenfassung des Druckverhaltens:

Während der Perfusion der isolierten Niere steigt der Widerstand an. Entsprechend dem HAGEN-POISSEUILLE'schen Gesetz beruht dieser Druckanstieg auf einer Verringerung des Querschnitts der intrarenalen Strombahn x. Der Widerstandsanstieg ist geringer bei Verwendung von Macrodex 6 % (PRU_{100} 2,6 statt 3,5).

In Bezug auf den Druckanstieg kann man zwei Gruppen unterscheiden:

a) mit initialem Druckabfall
b) mit kontinuierlichem Druckanstieg

Die Kurve der Mittelwerte PRU_{100}, bezogen auf den Ausgangswert 1,o, zeigt die Kurve (Abb.25). Der Druck fällt in der ersten Perfusionsstunde ab, steigt von der 15. Stunde an kontinuierlich an und erreicht in der 2o. Stunde den Ausgangswert. Eine Korrelation zwischen Ausgangsdruck und Druckanstieg ist bei unseren Versuchen nicht auffindbar (153).

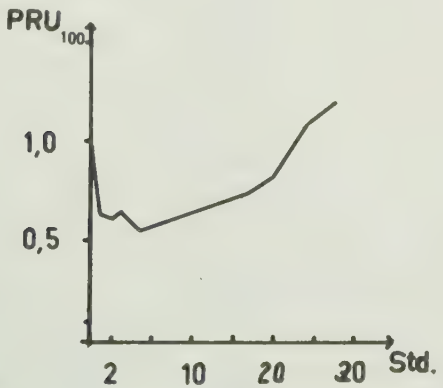


Abb.25: Druckverhalten in Abhängigkeit von der Perfusionszeit; Mittelwerte.

B 1b) Ausscheidungsfunktion der isolierten Niere

aa) Harnproduktion

Es wurde untersucht, wie die Harnproduktion abhängt

a) vom Druck - Temperatur konstant
b) von der Temperatur - Druck konstant
c) vom Blutvolumen - Temperatur und Druck konstant

Zu a) Temperatur konstant - Druck veränderlich

Der Urinfluß (Übersicht 12) schwankt bei den einzelnen Versuchen bei konstanter Temperatur (T = 15°C) sehr stark; im Mittel von o,o2 -6,28 ml/min loo g. Da aber die Versuche 6 und 17 wegen schlechter Nierenfunktion, wie spätere Versuche zeigen, ausgeschlossen werden können, ergibt sich folgende Schwankungsbreite für die mittlere Harnproduktion: o,36 - 1,73 ml Urin/min/loo g Niere bei 15°C als konstanter Temperatur.

Versuch	p_H	Urinflow-15°C ml/min/loo g	Mittelwerte ml/min/loo g
1	7,o	o,14-1,79	o,47
2	6,o	1,11-7,79	3,57
3		o,14-2,o	o,72
4		o,19-o,75	o,25
6		o,14-3,61	o,38
9	7,4	o,21-1,43	o,68
1o		o,27-o,8o	o,36
11	7,3	o,o7-o,86	o,52
12	7,o	o,o7-o,53	o,38
14	7,1	o,2o-o,87	o,52
16	6,o	o,o5-2,22	o,41
17	6,9	o,o2-o,21	o,o8
18	6,9	o,6o-3,78	1,73
19	6,5	o,5o-2,89	1,52
2o		o,1o-6,28	1,55

Übersicht 12: Schwankungsbreite der Harnproduktion;- T = 15°C. - Versuch 6 und 17 werden wegen anormalen Verhaltens bei der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

Die Harnproduktion, umgerechnet auf relative Werte nach I 2 a, zeigt Übersicht 13, graphisch dargestellt in Abb.26.

Versuch Nr.	6o	7o	8o	9o	1oo	11c	12o	13o	14o	15o	16o	17o	18o	19o	2oo mm Hg
2			1,o	1,5	1,9	2,2	2,8	2,7	2,8	3,8	5,5	4,8	6,4		
6	o,1	o,3	1,o	1,2											
9			1,o	o,5	o,2	o,5	o,6								
1o	o,8	o,9	1,o	1,o											
11	o,o	o,5	1,o	2,2	2,5										
12		o,6	1,o	1,3	2,7	3,o									
14	o,2	o,8	1,o	7,2	9,4	3,2	5,4	2,6	3,6	9,4	4,8		28,3	8,6	8,6
16		1,1	1,o	1,3	1,9	2,7									
2o			1,o	2,o	1,1	2,3		2,2		1,9		4,6	2,9		
Mittelwerte	o,3	o,7	1,o	2,o	3,2	2,7	4,1	2,5	3,1	5,o	5,3	4,7	12,5	8,6	8,6

Übersicht 13: Einzelwerte der relativen Harnproduktion (8o mm Hg = 1,o) bei den verschiedenen Versuchen. Mit steigendem Druck steigt die Harnproduktion an.

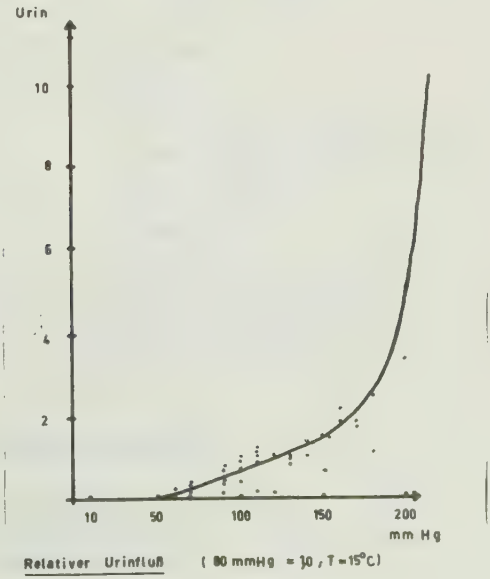


Abb.26: Verhalten des Urinflußes bei Druckänderung und konstanter Temperatur. - Abszisse in relativen Einheiten. Mit steigendem Druck steigt der Urinfluß an.

Zusammenfassung:

Die Steigung der Kurve nimmt mit steigendem Druck zu. Während in Normothermie die Niere erst ab 7o mm Hg Urin produziert, beginnt bei 15°C bereits ab 5o mm Hg die Harnproduktion. Im Bereich von 8o-15o mm Hg ändert sich die Harnproduktion bei Druckänderung nur wenig.

Zu b) Harnproduktion bei konstantem Druck und veränderlicher Temperatur

Der Urinfluß sinkt im Bereich von 25° - 37°C bei Erwärmung ab. Im Bereich von 15° - 25°C ist der Rückgang der Harnproduktion nicht ausgeprägt; es ist erst eine Steigerung des Urinflußes festzustellen. Versuch 17 wird nicht berücksichtigt, da die Harnproduktion hier so gering ist, daß die Urinmenge als oligurisch zu bezeichnen ist: Hier lag eine Nierenschädigung vor.

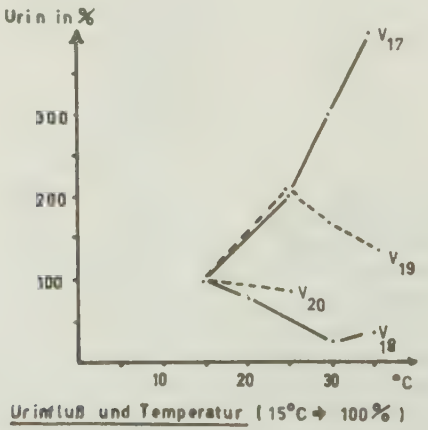


Abb.27: Urinfluß bei verschiedenen Temperaturen und konstantem Druck in % des Ausgangswertes. - Eine eindeutige Beziehung ist nicht ableitbar.

Zu c) Urinproduktion und Blutstrom - Temperatur und Druck konstant

Eine Abhängigkeit der Harnproduktion vom Blutminutenvolumen kann auf Grund unserer Versuche bei 15°C ausgeschlossen werden (Übersicht 14).

Versuch Nr.	Blut ml/min	Druck mm Hg	Abhängigkeit des Urinflow vom Blut	Druck	
2	o,45-o,93	8o-18o	0	+	
6	o,13-o,35	6o- 9o	0	+	Dies gilt auch bei Mannitgabe.
8	o,23-o,38	6o- 9o			Nicht ableitbar.
9	o,o3-o,2o	9o-12o	0	0	Es ist ein Mindestblutstrom nötig.
1o	o,41-o,51	6o- 9o	+	+	Für Auswertung unbrauchbar wegen zu geringer Blutstromdifferenz.
11	o,4o-o,96	5o-1oo	0	0	
12	o,17-1,1o	7o-11o	0	+	
13	o,55-o,58	8o	0	0	
14	o,o2-o,32	6o-2oo	0	+	
16	o,17-o,9o	8o-19o	0	+	
19	o,36-1,o5	1oo-15o	+	+	Fehler,da Druck und Urin kontinuierlich ansteigen
2o	o,27-1,o2	8o-18o	0	+	

Übersicht 14: Untersuchung der Abhängigkeit der Harnproduktion vom Blutstrom und vom Druck. Es ist der jeweils untersuchte Bereich angegeben. Eine Abhängigkeit vom Blutminutenvolumen läßt sich nicht ableiten.

bb) Untersuchung der Ausscheidungsfunktion
der isolierten Niere

Natriumausscheidung

Bei 2o Versuchen haben wir die Natriumausscheidung untersucht in Abhängigkeit von
der Temperatur (Druck konstant)
der Perfusionszeit
dem Perfusionsdruck (Temperatur konstant) und
dem Blut-Natrium-Gehalt

Versuchsergebnisse:

1. Temperaturabhängigkeit

Die Abhängigkeit des Quotienten Natrium $\frac{Urin}{Blut}$ bei konstantem Blut-Natrium-Gehalt von der Temperatur zeigt die Abb. 28. Der Quotient ist etwa 1,ol bei 15-23°C. Ab 23°C sinkt er ab mit Ausnahme von Versuch 14 und 17, wo er gleich 1,o bleibt. Diese beiden Versuche müssen aber auf Grund früherer Untersuchungen als anormal gelten.

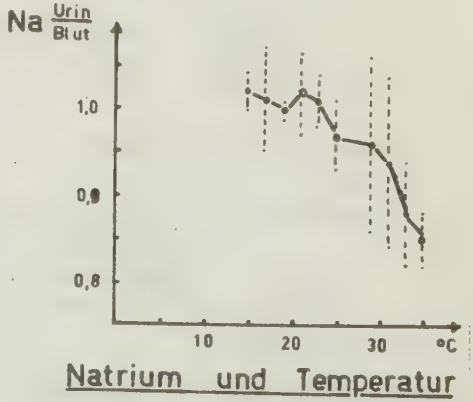


Abb.28: Die Kurve zeigt das Verhalten des Quotienten Na U/B in Abhängigkeit von T. Ab 23°C sinkt er ab. Die Grenzen sind gestrichelt eingezeichnet. Sie zeigen,daß die Werte für die Natriumexkretion von 15°-23°C signifikant von 33°-35°C verschieden sind.

2. Von der Perfusionszeit ist die Natriumexkretion (Abb.29) nicht abhängig.

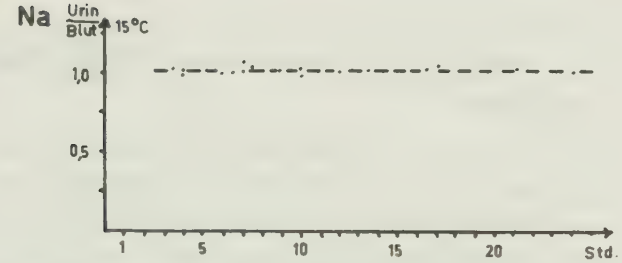


Abb. 29: Man erkennt, wie der Quotient Na $\frac{\text{Urin}}{\text{Blut}}$ eine Parallele zur Zeitachse bildet.

3. Auch vom Druck ist die Ausscheidung unabhängig.

4. Bei einem physiologischen Blut-Natrium-Wert hat der absolute Blut-Natrium-Spiegel bei 15°C keinen Einfluß auf die Ausscheidung von Natrium .

Kaliumausscheidung der isolierten Niere

Wir haben die Kaliumexkretion primär bei 15° C, in zweiter Linie auch bei höheren Temperaturen untersucht (Übersicht 15).

Versuchsergebnisse

1. Die Abhängigkeit des Quotienten Kalium Urin/Blut vom Druck:

   Alle Messungen wurden bei 15°C gemacht. Eine Abhängigkeit ist nicht erkennbar. Im Bereich von 5o-2oo mm Hg schwankt der Quotient von 1,8-3,o.

2. Kaliumausscheidung und Blutkaliumgehalt:

   Die im Koordinatensystem mval K/l Blut - K Urin/Blut aufgetragenen Messwerte zeigen, daß die Ausscheidung des Kalium im Urin vom Blutkaliumwert nicht abhängt (Abb.3o).

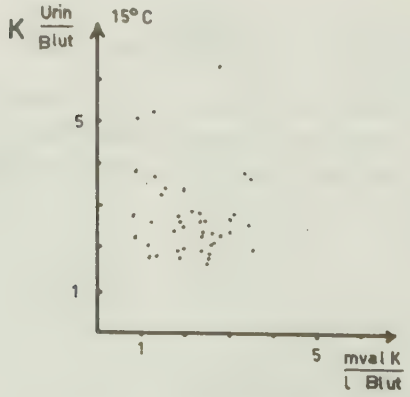


Abb.3o: Die Kaliumausscheidung in Abhängigkeit vom Gehalt des Blutes an Kalium. - Unsere Messergebnisse zeigen keinen Zusammenhang.

3. Kaliumausscheidung und Perfusionszeit:

Der Quotient sinkt im Laufe der Perfusionszeit ab. Innerhalb von 24 Stunden macht es etwa 4o % aus. Dabei kann nach Punkt 2 der absolute Blut-Kaliumgehalt keine Rolle spielen (Abb. 31).

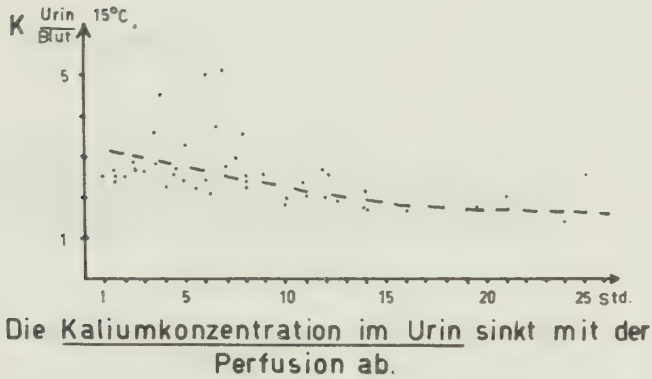


Abb. 31: Kaliumausscheidung und Perfusionszeit. - Die Exkretionsleistung der Niere für Kalium nimmt mit der Perfusionszeit ab.

4. Kaliumausscheidung in Abhängigkeit von der Temperatur:

Bei 15°C liegt die absolute Kaliumkonzentration im Urin höher als im Blut (Abb. 32).

Die Kaliumexkretion beträgt o,1 mval/l bei 15°C und einem mittleren Kaliumgehalt von 3,o mval/l, wie sich aus Versuch 2o ergibt.

Der Quotient K $\frac{\text{Urin}}{\text{Blut}}$ ist bei 15°C etwa 2,5.Das bedeutet, daß Kalium im Urin konzentriert wird. Bei Erwärmung vergrößert sich dieser Quotient und erreicht bei 37°C annähernd normale Werte:
Bei der isolierten Niere ist der Faktor 17, bei Nieren in situ schwankt er um 2o (Abb. 33).

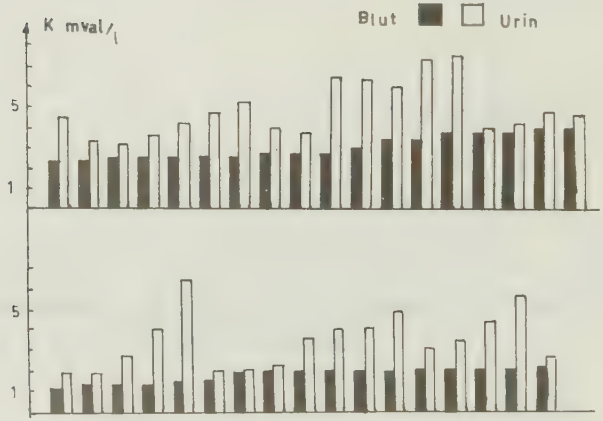


Abb.32: Absolute Kaliumwerte in Blut und Urin. - Der Urin-Kaliumwert ist in jedem Fall höher als der Blut-Kaliumwert.

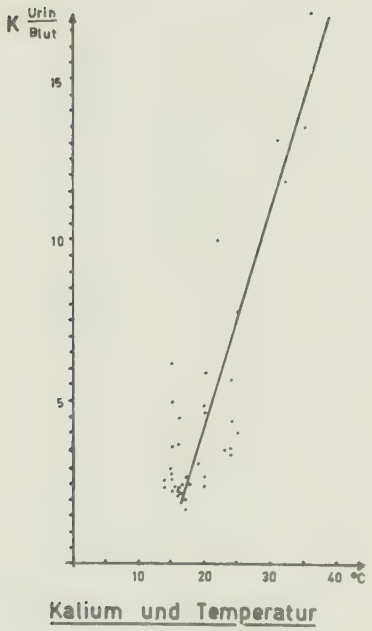


Abb.33: Die Kaliumausscheidung in Abhängigkeit von der Temperatur. - Mit der Erwärmung steigt die Ausscheidung proportional an.

Versuch Nr.	Niere in g	°C	K $\frac{\text{Urin}}{\text{Blut}}$
3	7o	16,5	1,9
7	65	19,o	2,2
9	65	2o,o	1,9
		23,o	2,1
1o	75	15,o	2,7
		16,5	2,7
		16,5	1,9
11	7o	15,o	2,3
		17,5	1,7
		17,o	1,7
12	75	17,o	2,o
		16,o	1,75
		16,o	1,45
17	7o	2o,o	2,7
		24,o	3,6
		29,o	2,7
		32,o	2,4
18	6o	15,o	1,o5
		2o,o	4,9
		2o,o	5,9
		25,o	7,8
		32,o	11,8
		31,o	13,1
		36,o	17,o
19	6o	16,o	2,4
		19,o	3,1
		18,o	2,5
2o	6o	16,o	2,3
		16,5	2,2
		16,o	2,1
		2o,o	2,4
		24,o	4,4
		25,o	4,1

Übersicht 15: Kaliummesswerte bei den verschiedenen Versuchen und den verschiedenen Temperaturen.

Phosphorausscheidung bei der isolierten Niere

Aus unseren Versuchen ergibt sich keine Abhängigkeit der Phosphorausscheidung der isolierten Niere von der Temperatur (Abb. 34), vom Perfusionsdruck und vom Blut-Phosphor-Spiegel.

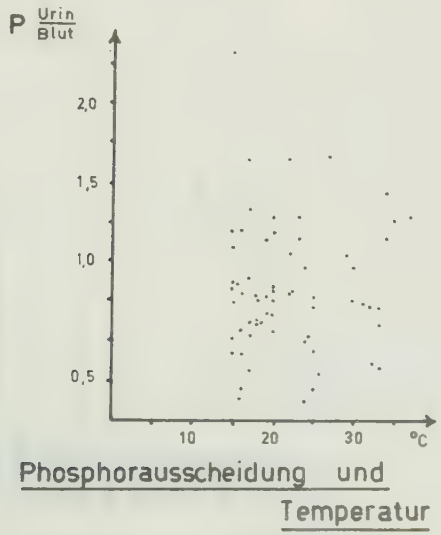


Abb.34: Phosphorausscheidung und Temperatur. - Es ist keine Beziehung ableitbar.

Zuckerausscheidung bei der isolierten Niere

Bei der Durchführung unserer Versuche fiel uns auf, daß bei 15°C Konservierungstemperatur im Urin stets Zucker war. Der Zuckergehalt im Urin lag dabei stets höher als der Zuckergehalt des Blutes, wie das Blockschema (Abb. 35) zeigt. Um diese Erscheinung zu klären, haben wir bei 11 Versuchen Urin-und Blutzucker bei verschiedenen Temperaturen untersucht.

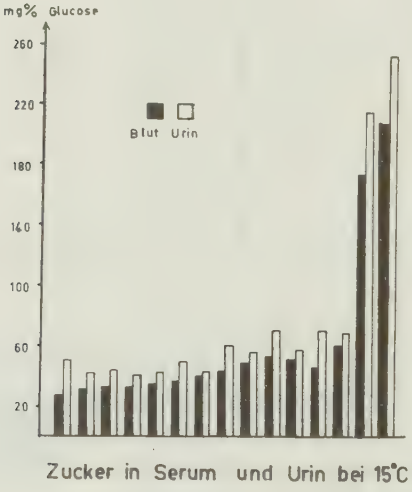


Abb.35: Zucker in Serum und Urin bei 15°C. - Der Blutzucker ist stets geringer als der Urinzucker.

Versuch Nr.	°C	mm Hg	Perfusionszeit	Blutzucker mg % Blut	Urin	Zucker Blut/Urin
11	17	8o	11	2o9,o	254,o	1:1,21
	17	92	17	174,o	219,o	1:1,25
12	16	1oo	14	38,o	5o,o	1:1,51
	17	1o6	2o	33,o	45,o	1:1,36
	16	88	24	35,o	43,o	1:1,31
13	16	8o	3	44,o	6o,o	1:1,36
14	16	9o	5	49,o	56,o	1:1,14
	2o	19o	29	34,o	41,o	1:1,2o
	21	2oo	32	33,o	43,o	1:1,3o
16	17	13o	13	57,2	71,o	1:1,23
	18	15o	11	52,9	71,6	1:1,35
	15	145	17	6o,9	7o,2	1:1,15
17	15	112	2	33,o	38,1	1:1,15
	24	1o2	6	83,4	5o,o	1:o,6o
	35	1o6	9	88,1	26,2	1:o,3o
	22	1o4	11	33,9	28,8	1:o,85
18	2o	1o4	6	37,5	52,6	1:1,4o
	24	96	7	44,4	42,1	1:o,95
	25	94	7	7o,9	5o,4	1:o,71
	36	8o	1o	41,3	22,6	1:o,55
	2o	13o	12	46,o	34,6	1:o,75
	17	176	25	29,3	4o,7	1:1,39
19	13	146	11	156,o	111,o	1:o,71
	25	136	13	1o8,o	48,o	1:o,44
	25	134	14	126,o	38,o	1:o,3o
	32	128	15	144,o	36,o	1:o,24
	34	124	16	116,o	4o,o	1:o,34
	18	15o	24	1o6,o	9o,o	1:o,85

Übersicht 16: Messergebnisse der Zuckerbestimmung in Serum und Urin bei verschiedenen Versuchen und verschiedenen Temperaturen

Versuchsergebnisse- Glucose

1. Das Verhältnis Urinzucker/Blutzucker wird bei Erwärmung kleiner (Übersicht 16 und 17). Bei 37°C schneidet die Kurve "Temperatur - Zucker Urin/Blut" die Ordinate: Es ist kein Zucker mehr im Urin.

°C	Zucker Urin/Blut	$3\bar{\sigma}$ Obere Grenze	Untere Grenze
	Blutzucker um 4o mg %		
14	1,64	o,79	3,32	o,oo
15	1,29	o,47	1,99	o,59
16	1,42	o,29	1,75	1,o9
17	1,25	o,12	1,47	1,o3
18	1,2o	o,23	1,6o	o,8o
2o	1,17	o,28		
22	1,o7	o,32	1,75	o,39
24	o,77	o,25	1,29	o,25
25	o,71			
35	o,42	o,18	o,79	o,o5
	Blutzucker um 13o mg %		
13	o,71			
25	o,37	o,1o	o,58	o,16
32	o,24			
34	o,34			

Übersicht 17: Relativer Urin-Glucosegehalt, bezogen auf Blutzucker = 1,o.

Die Steigung ist vom Blutzuckerspiegel abhängig: Je weniger Zucker im Blut ist, umso steiler verläuft die Kurve, d.h. umso größer ist der Quotient Zucker Urin/Blut (= relativer Glucosegehalt im Urin) (Übersicht 17; Abb. 36).

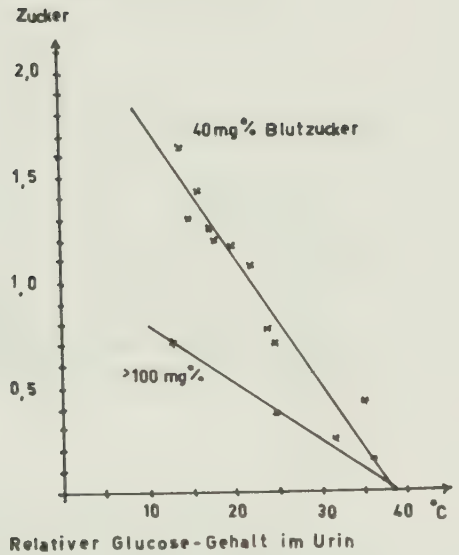


Abb.36: Man erkennt deutlich, daß bei 38°C kein Zucker mehr im Urin ist. Dies zeigt die Tatsache, daß sich beide Kurven auf der Temperaturachse bei 38°C schneiden. Bei geringem Blutzucker verläuft die Kurve steiler als bei höherem.

2. Von der Perfusionszeit und vom Druck hängt die Glucose-Ausscheidung nicht ab (Abb. 37).

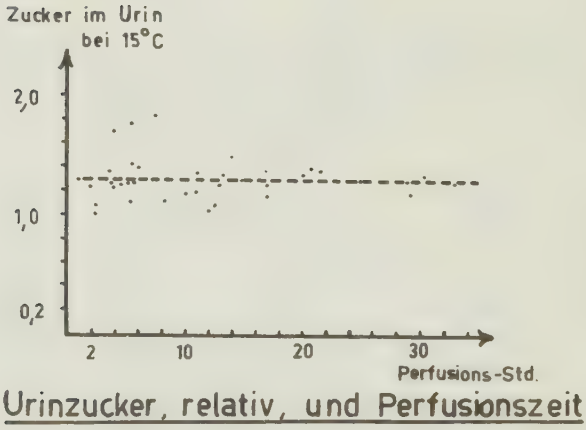


Abb.37: Der relative Zuckergehalt im Urin bei 15°C schwankt unabhängig von der Perfusionszeit zwischen 1,1 und 1,4.

Clearance-Untersuchungen bei der isolierten Niere

Bei der Nierendiagnostik nehmen heutzutage Clearance-Untersuchungen einen breiten Raum ein. Für Harnstoff wurde die renale Clearance zuerst von van SLYKE 1929 angegeben. H.W. SMITH erweiterte sie auf alle anderen Harnfixa. Der Clearancewert gibt an, wie viele ml Plasma in der Zeiteinheit von einem harnpflichtigen Stoff vollständig befreit oder "gereinigt" werden. Aus dem Harnvolumen in der Minute, der Konzentration der zu untersuchenden Stoffe im Harn und im Plasma kann man den Clearancewert in ml/min berechnen.

Versuch Nr.	Perfus.-Zeit in Std.	°C	mm Hg	Blut ml/min / g	Urin ml/min / 100 g	Harnstoff N	Kreatinin	Phen.-Rot	Inulin
16	8^{15}	17	132	0,77	0,50	0,54	1,26		
	8^{45}	15	140	0,50	0,81	0,80	1,08		
	9^{15}	15	144	0,63	1,00	0,80	3,78		1,19
	9^{45}	15	170	0,35	1,70	1,51	6,90		1,68
	10^{00}	16	170	0,36	1,44	1,35			1,56
	10^{30}	15	150	0,36	0,86	0,81	2,36		0,96
	13^{15}	18	160	0,35	0,34	0,36	1,00		0,45
	15^{15}	18	130	0,35	0,17	0,19	0,50		0,36
	19^{00}	15	120	0,80	0,19	0,19	0,36		
	19^{15}	15	134	0,38	0,17	0,20			
	19^{45}	15	150	0,37	0,18	0,18			
	22^{15}	12	174	0,18	0,42		0,74		
17	2^{20}	15	112	0,40	0,07	0,36	0,08		
	2^{50}	15	106	0,40	0,07	0,26	0,07		
	4^{20}	20	96	0,45	0,07	0,16	0,08		
	5^{40}	24	102	0,48	0,14	0,27	0,15		
	7^{30}	29	92	0,50	0,14	0,23	0,17		0,16
	8^{20}	32	108	0,47	0,21	0,34	0,23		0,15
	8^{50}	34	106	0,47	0,28	0,44	0,37		0,28
	9^{50}	27	114	0,44	0,17	0,30	0,25		0,17
	10^{40}	23	114	0,34	0,07	0,19	0,08		0,13

Übersicht 18: Clearancemesswerte bei der isolierten Niere. Der Druck schwankt zwischen 120 und 170 mm Hg, der Temperaturbereich von 12 - 37°C.

Versuch Nr.	Perfus.-Zeit in Std.	°C	mm Hg	Blut ml/min g	Urin ml/min loo g	Harnstoff N	Kreatinin	Phen-Rot	Inulin
18	5^{30}	2o	1o6	1,55	o,97	1,48	2,35		2,27
	6^{00}	2o	1o8	1,23	1,39	2,45			2,84
	6^{15}	2o	1o4	1,23	o,83	1,42	1,83		
	7^{30}	25	94	1,1o	o,44	o,88	1,57		1,33
	8^{45}	32	96	1,2o	o,35	o,67			1,69
	9^{15}	31	96	1,18	o,72	1,53	2,o		2,87
	9^{30}	34	86	1,2o	o,72	1,66	1,78		1,78
	$1o^{00}$	36	8o	1,23	o,5o	1,15	1,66		1,81
	$1o^{50}$	22	112	1,o8	1,67	2,96			5,2o
	11^{1o}	2o	122	1,o5	1,84	2,5o		4,o2	2,74
	12^{00}	21	13o	1,oo	3,o5	3,o5	6,59	5,57	5,o2
	13^{00}	35	92	1,2o	1,o8	1,65			2,98
	13^{30}	35	92	1,2o	o,67	1,o9			
	14^{30}	37	92	o,77	o,69	1,55	1,51	1,63	
	16^{00}	15	142	o,96	1,2o	1,95		1,44	
	$2o^{00}$	17	134	o,55	1,29	o,93	3,61		
	25^{00}	17	18o	o,43	2,44	2,74	4,85		
	27^{30}	35	126	o,65	2,63	3,47	13,oo		
2o	3^{5o}	13	9o	1,oo	2,44	2,3o	3,o8	1,96	
	4^{5o}	13	1o6	o,98	1,oo	o,9o	1,44	o,71	
	5^{35}	14	176	o,77	2,85	2,55	5,43	1,32	
	6^{05}	14	18o	o,63	5,55	4,16	6,93	3,67	7,4o
	6^{2o}	14	186	o,62	6,28	4,25	8,o6	3,9o	7,59
	9^{4o}	16	2oo	o,o6	1,15	1,o6	1,52	1,o6	1,41
	$1o^{2o}$	29	178	o,19	1,55	1,96	2,13	1,24	2,26
	$1o^{35}$	26	178	o,19	2,17	3,15	2,o2	o,o2	
	$1o^{5o}$	26	18o	o,17	1,66	2,36	2,39	2,o2	2,3o
	11^{15}	26	174	o,17	1,o7	1,4o	1,58	2,5o	1,65

Übersicht 18 b

Versuch Nr.	Perfus.-Zeit in Std.	^{o}C	mm Hg	Blut ml/min / g	Urin ml/min / loo g	Harnstoff N	Kreatinin	Phen.-Rot	Inulin
19	9^{40}	15	124	o,81	1,25	1,17	1,45	1,o5	6,6o
	$1o^{1o}$	15	128	o,8o	1,39	1,o9	1,8o	1,47	2,83
	$1o^{4o}$	15	132	o,71	1,77	1,5o	2,25	2,27	4,22
	11^{1o}	15	138	o,7o	1,95	1,68	2,66		5,33
	11^{4o}	15	15o	o,76	2,4o	2,53	2,95		4,36
	12^{1o}	14	15o	1,o5	2,4o	2,63	3,o9		
	12^{4o}	14	146	o,8o	3,16	2,8o	4,72		
	13^{1o}	25	14o	1,oo	3,45	5,37	4,43	4,42	4,12
	13^{4o}	26	138	1,o3	4,95	6,o4	5,38	5,4o	4,88
	14^{25}	25	136	1,o1	5,18	6,o3	5,83	5,52	5,11
	14^{4o}	25	136	1,o3	3,95	6,1o	5,5o	7,9o	3,93
	15^{1o}	25	138	1,o3	2,o5	2,67	2,49		1,68
	16^{25}	34	134	1,oo	2,27	3,31	2,7o	3,31	1,98
	16^{55}	31	128	1,o8	4,22	5,18	4,46	5,17	3,67
	17^{1o}	34	128	1,1o	3,56	5,84	4,37	5,42	
	17^{55}	34	124	1,1o	3,o6	4,34	4,37	3,31	3,97
	18^{1o}	34	124	1,1o	2,2o	3,48	3,19		
	18^{4o}	37	116	1,16	2,oo	2,68	3,o5		
	19^{1o}	18	132	1,7o	1,89	2,56	4,o7		
	26^{oo}	18	15o	o,61	o,81	o,89	1,29		

Übersicht 18 c

Harnstoff-N-Clearance

1. Es fällt bei Betrachten der Übersicht 1[illegible] die geringe Clearance bei niederen Temperaturen auf: o,19 - 4,16 ml/min/loo g bei 15°C. Mit Erwärmung steigt die Clearance deutlich an (Abb. 38).

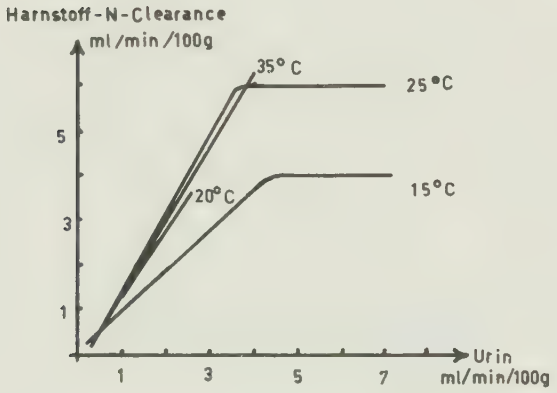


Abb.38: Harnstoff-N-Clearance in Abhängigkeit vom Urinfluß und von der Temperatur.

Man erkennt die Abhängigkeit
a) vom Urinfluß
b) von der Temperatur.

2. Die Harnstoff-N-Clearance steigt bei einem Harnvolumen von o-4 ml/loo g Niere proportional zum Urinfluß an. Ab 4 ml Harn geht die Kurve in eine Horizontale über. Die Clearance bleibt gleich.

3. Bei einer höheren Temperatur ist der proportionale Anstieg steiler; der Clearancewert bleibt erst auf einem höheren Niveau konstant.

Kreatinin-Clearance

1. Bei 15°C schwanken die Werte von 0,36 - 8,60 ml/min/ 100 g Niere (Übersicht 18).

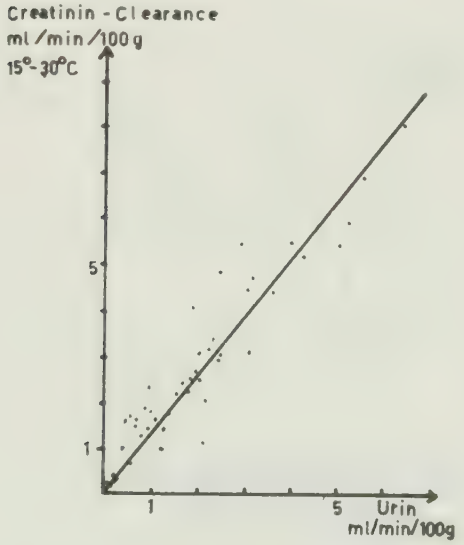
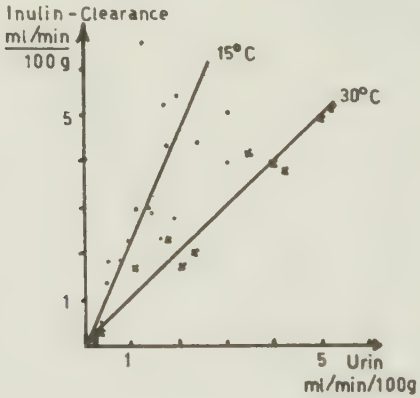


Abbildung 39: Kreatinin-Clearance und Urinfluß - zwischen Kreatinin-Clearance und Urinproduktion besteht eine direkte Proportionalität.

2. Die Kreatinin-Clearance ist proportional zum Urinfluß. Bei 35°C ist die Clearance höher, aber einen signifikanten Unterschied zeigen unsere Messergebnisse nicht.

Inulin-Clearance

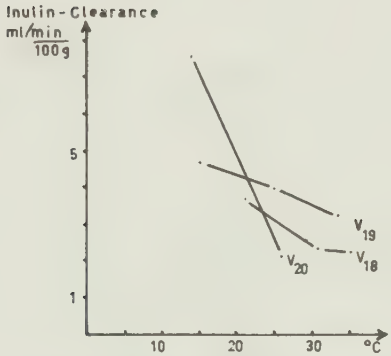
1. Bei 15°C schwanken die Werte der Inulin-Clearance von 1,68 - 7,59 ml/min/loo g. Die Abhängigkeit vom Urinfluß ist linear. (Abb. 4o)



Jnulin-Clearance und Harnproduktion

Abb.4o: Die Inulin-Clearance hängt im Bereich von o - 5 ml Harnfluß direkt von der Harnproduktion ab.

2. Gleichzeitig zeigt die Kurve, daß bei höherer Temperatur bei gleichem Urinfluß die Clearance geringer ist. Besser zeigen es die gegen die Temperatur aufgetragenen Werte (Abb. 41).



Jnulin-Clearance und Temperatur

Abb.41: Mit der Erwärmung sinkt die Inulin-Clearance ab. Im Mittel beträgt der Abfall etwa 40 % des Ausgangswertes.

3. Erstaunlich ist aber, daß mit der Erwärmung das Verhältnis Inulin $\frac{\text{Urin}}{\text{Blut}}$ im Sinne einer quadratischen Funktion ansteigt (Abb.42). Das heißt, die Konzentration des Inulin im Urin steigt bei Erwärmung steil an.

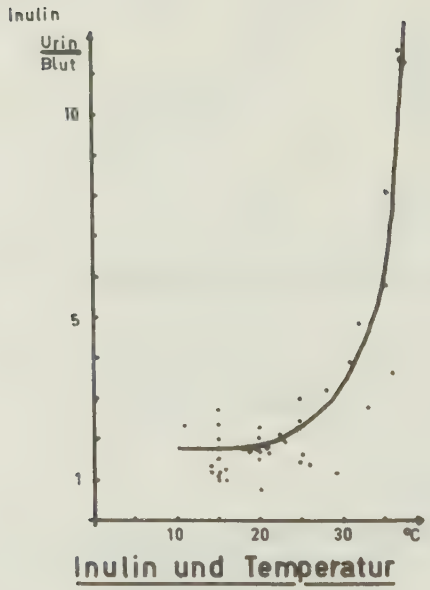


Abb.42: Mit der Erwärmung steigt der Quotient Inulin Urin/Blut an. Das bedeutet, daß Inulin bei Erwärmung stärker im Urin konzentriert wird.

P A H - Clearance

Auch die P A H -Clearance ist bei der unterkühlten isolierten Niere stark vermindert (Übersicht 19).

°C	PAH Clearance (Mittelwert)
15	3,53
25	2,11

Übersicht 19: PAH-Clearance-Mittelwerte

PAH	Inulin	+ Phenolrot
1o,15	7,5	4,9
3,58	2,26	1,24

Übersicht 2o: Die Summe von Inulin und Phenolrot-Clearance ist = PAH-Clearance. Es gilt jedoch wie in Normothermie die Beziehung:
PAH-Clearance = Inulin- + Phenolrot-Clearance

Zusammenfassung der Clearance-Untersuchungen an der isolierten Niere

1. Bei Abkühlung der isolierten Niere sind sämtliche Clearance-Untersuchungen reduziert.
2. Sämtliche Clearance-Untersuchungen zeigen eine direkte Proportionalität zum Urin-Minutenvolumen, mindestens im Bereich von o-4,5 ml/min/loo g.
3. Das Verhältnis (PAH = Inulin + Phenolrot) bleibt auch bei der gekühlten Niere gewahrt.
4. Bei 15°C gilt:
   Die Harnstoff-N-Clearance ist kleiner als die Inulin-Clearance. Inulin-Clearance und Kreatinin-Clearance sind ungefähr gleich groß.
   Harnstoff-N $<$ Kreatinin $\approx$ Inulin

   Bei 25°C gilt:
   Die Harnstoff-N-Clearance, Kreatinin-und Inulin-Clearance sind gleich groß.
   Harnstoff-N = Kreatinin = Inulin

B 1c) Pharmakologische Beeinflussung der isolierten Niere

Die Medikamente geben wir intraarteriell über den Luerlockhahn direkt in den künstlichen Kreislauf. Durch Aufziehen von Blut auf 2o ml wird die wirksame Konzentration herabgesetzt.

Gefäßerweiternde Mittel (nach KUCHINSKY,58):

Papaverin: Papaverin ist ein Opiumalkaloid, das direkt auf die glatte Muskulatur einwirkt. Es verhindert einen Spasmus unabhängig von der vegetativen Innervation; besonders ausgeprägt ist seine Wirkung bei Tonussteigerung der Muskulatur. Papaverin verursacht eine allgemeine Blutdrucksenkung.

Euphyllin: Wir geben es als Theophyllin. Dieses Purinderivat wirkt gefäßerweiternd. Es greift direkt an der glatten Muskulatur an.

Sympatholytica (nach 58):

Regitin: Wir geben Regitin, um eine Blutdrucksenkung zu erreichen; Regitin blockiert die α-Rezeptoren und hebt damit die Adrenalinwirkung auf.

Hydergin: Hydergin hat den gleichen Wirkungsmechanismus wie Regitin. Es tritt in eine kompeditive Hemmung mit Adrenalin bzw. Noradrenalin.

Diuretica:

Esidrix: Die Natrium-und Chloridrückresorption im proximalen Tubulus wird gehemmt. Damit kommt es über den passiven Wassernachstrom zu einer vermehrten Diurese.

Lasix: Es vermehrt die Wasser-und Natrium-ausscheidung.

2o %ige Mannitlösung:

Es handelt sich um einen 6-wertigen Alkohol. Er wird nicht im Tubulus der Niere rückresorbiert und erzeugt somit eine osmotische Diurese.

Hormonpräparate:

Aldosteron: Aldosteron ist ein Mineralocortocoid, das die Rückresorption von Natrium hemmt und die Ausscheidung von Kalium steigert. Es wirkt auf den Na-K-Austausch im Tubulus ein (eine Ampulle = o,5 mg).

Tonephin: Tonephin ist ein Hormon des Hypophysenhinterlappens. Es dichtet die Tubuluepithelien ab und führt so zu einer vermehrten Diurese.

Parathormon: Es ist das Hormon der Epithelkörperchen und reguliert den Phosphor-und Calciumspiegel im Blut durch Steigerung der Ausscheidung.

Papaverinwirkung auf die isolierte Niere

1. Papaverin verursacht einen Blutdruckabfall im System der isolierten Niere. Er schwankt von 3,6 - 1o % des Ausgangswertes. Dieser Blutdruckabfall tritt auch dann ein, wenn kein Urin produziert wird, wenn also die Niere anurisch ist (Abb. 43).

2. Papaverin steigert den Urinfluß bei konstantem Druck. Diese Steigerung beträgt im Mittel 1o-36 %. Sie bleibt aus, wenn bereits Mannit gegeben wurde.

3. Eine Potenzierung bei schneller Applikationsfolge läßt sich nicht beim Druckabfall, wohl aber beim Urinfluß feststellen (Abb. 43- V_4).

4. Bei 16°C ist der Druckabfall geringer als bei 22°C.

5. Die Wirkung von Papaverin hält etwa 3o Minuten an.

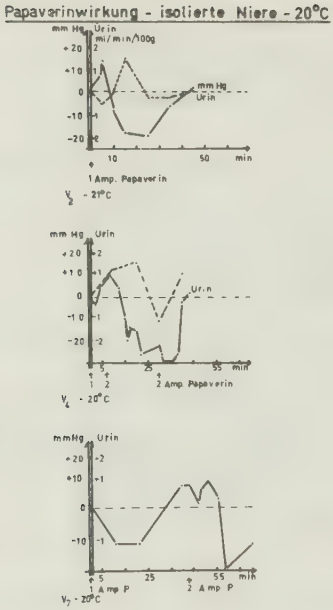


Abb. 43: Papaverinwirkung an der isolierten Niere bei 20°C. - der Druck fällt ab, die Urinproduktion steigt an.

Regitin - und Hyderginwirkung auf die isolierte Niere

Wir haben bei 8 Versuchen Regitin und Hydergin in ihrer Wirkung auf die isolierte Niere untersucht. Erst ab 21°C können wir einen leichten Blutdruckabfall feststellen. Der Eintritt dieses Druckabfalles wird vom augenblicklich herrschenden Perfusionsdruck nicht beeinflußt (Übersicht 21).

°C	Regitin in mg	Hydergin in mg	mm Hg	Druckabfall in %
16	1o		72	o
2o			84	o
17	1o		132	o
19	2o		86	o
	2o		1o2	o
	2o		144	o
2o	1o		8o	o
21	1o		8o	o
	2o		12o	o
	1o		15o	5
		o,3	131	4
		o,3	18o	8
22	1o		1c8	21
		o,3	136	4

Übersicht 21: Regitin - und Hyderginwirkung bei der isolierten Niere in Abhängigkeit von Druck und Temperatur

Euphyllinwirkung

Bei 16°C hat, wie zwei Versuche zeigen, auch Euphyllin keine Wirkung.

°C	Euphyllin in g	mm Hg	Druckabfall in %
16	o,12	82	0
	o,12	9o	0
	o,24	112	0

Übersicht 22: Euphyllinwirkung bei 16°C.

Lasixwirkung

Lasix bewirkt bei 18-19°C einen geringen Druckabfall, der 7-11 % des Ausgangswertes ausmacht.

Esidrixwirkung

Amp. Esidrix	°C	mm Hg	P↓ mm Hg	P↓ in %	Urinflow in %	Clearance in % Na	K	P	H'stoff
1	18	1oo	0	0	3o	+29	+31	+63	+ 5o
2	14	174	6o	34	21	+7o	+24	+67	+85
2	15	182	22	14	42	+39	+24	-14	+23

Übersicht 23: Esidrixwirkung bei verschiedenen Drucken und Temperaturen

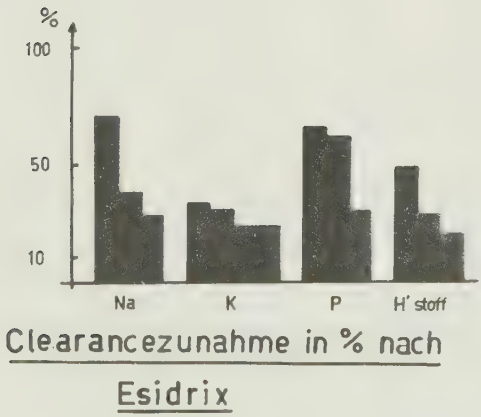


Abb.44: Die Abbildung zeigt die mittlere Clearancezunahme nach Esidrix bei Na,K,Phosphor und Harnstoff.

Esidrix zeigte folgende Wirkungen (Übersicht 23; Abb.44)

1. Druckabfall, im Mittel um 23,3 %
2. Zunahme der Harnproduktion; Mittel 36,1 %
3. Die Clearance von Na, K, P und H'stoff steigt an.
4. Die Wirkung ist unabhängig von der Perfusionszeit vor der Injektion. Es wurde bis zu 25 Stunden untersucht.

2o %ige Mannitlösung bei der isolierten Niere

Wir haben bei 9 Versuchen insgesamt 31 mal 2o%ige Mannitlösung in einer Menge von 2o-5oo ml gegeben.

Versuch Nr.	ml Mannit 2o%ig	°C	mm Hg	I in %	Urinzunahme in %	Zeit, bis Ausgangswert erreicht ist
3	8o	2o	1o2	2[illegible]	33	6 Minuten
	11o	19	1[illegible]	[illegible]	1oo	8 "
	2oo	19	1[illegible]	[illegible]	267	1c "
4	2oo	19	1[illegible]	2[illegible]	0	55 "
	5oo	21	1[illegible]	19,c	74	0 "
5	5oo	23	19[illegible]	27,5	0	3 1/2 Stunden
6	6o	21	[illegible]2	31,c	35	5o Min.
	6o	19	[illegible]4	19,c	[illegible]	("
8	2o	19	124	1c,c	0	0 "
	5o	18	11[illegible]	[illegible],c	0	0 "
9	6o	2o	88	[illegible],c	0	0 "
12	2o	16	76	1[illegible],c	0	0 "
	2o	16ø	64	19,c	0	0 "

Übersicht 24: Mannitwirkung bei der isolierten Niere auf Druck und Urinfluß: der Perfusionsdruck fällt ab, der Urinfluß steigt an.

Auch bei der isolierten Niere wird bei 16°C bis 23o$_C$ 2o%ige Mannitlösung diuretisch. Der Druck fällt unabhängig von der applizierten Menge im Mittel um 19,5 % ab (3$\bar{\sigma}$-Grenze $\pm$ 7,1). Der Urinfluß steigt von der Mannitmenge abhängig, an. (Übersicht 25).

2o%iges Mannit	Urinzunahme in %
6o	33
1oc	1oc
2oc	267

Übersicht 25: Mannit und Urinproduktionszunahme.

Isolierte Niere und hormonelle Beeinflussung

Bei 6 Versuchen haben wir untersucht, ob und wie die isolierte Niere auf die Gabe von Aldosteron, Tonephin und Parathormon reagiert. Dosis und Temperatur wurden variiert.

I. Aldosteron:

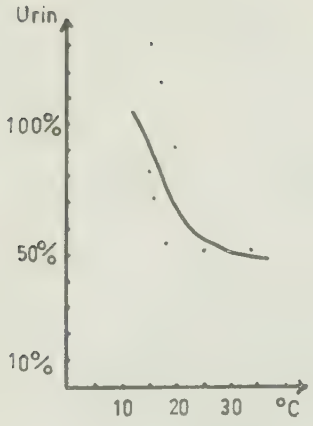
Amp. Aldocorten in mg	Amp. Parathormon Collip-E	Urin ml/min	°C	Clearanceveränderung im Verhältnis Na/K	Ca/P
1,o		o,5	15	1:1	
		o,4		1:1,o3	
		o,4		1:1	
		o,4		1:o,98	
1,o		o,2	16	1:1	
		o,2		1:1,o7	
1,o	8o	2,2	34	1:1,o54	1:1,89

Übersicht 26: Die Wirkung von Aldocorten und Parathormon tritt erst bei höheren Temperaturen ein. Bei 15°C ist das Verhältnis Na/K = 1.

Die Kaliumausscheidung (Übersicht 26) steigt ab einer Nierentemperatur von 25°C signifikant an (Abb.46) Der Urinfluß wird geringer; geht man vom Mittelwert aus, so ergeben sich folgende Werte:

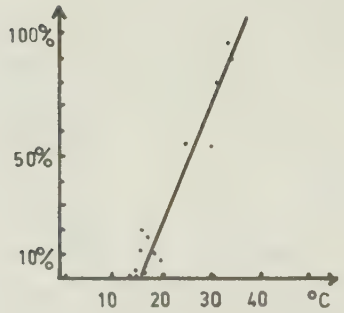
	15	2o	25	3o	35 °C
Urinstrom-rückgang	o	3o	48	48	48 %

Übersicht 27: Urinfluß nach Gabe von Aldosteron in Abhängigkeit von der Temperatur.- Mit steigender Temperatur geht die Harnproduktion deutlich zurück.



Urin in % nach Applikation
von 1 Amp. Aldocorten in
Abhängigkeit von der Temperatur

Abb.45: Urin und Aldosteron. - Nach Aldosterongabe sinkt die Harnproduktion messbar ab 2o°C ab. Mit steigender Temperatur wird die Wirkung von Aldosteron größer.



Anstieg der Kalium-Clearance in% der Ausgangs-Clearance nach Gabe von 1 Amp. Aldocorten i.v. in Abhängigkeit von der Temperatur

Abb.46 Die Wirkung von Aldosteron auf die Kalium-Clearance ist temperaturabhängig. Von 2o°C an aufwärts steigt bei Applikation von Aldosteron die Kalium-Clearance an.

II. Tonephin:

I.E. Tonephin	t min	°C	Urin ml/min	Urin in %	Clearance in ml/min Na	K	P	in % Na	K	P
1o	A	15	2,o	1oo	2,o	2,2	4,3	1oo	1oo	1oo
1o	3o	15	2,3	119	2,4	2,3	3,5	12o	1o7	81
	3o	15	2,3	1oo	2,4	2,1	3,9	119	95	89
1o	A	26	6,o	1oo	6,o	12,9	1,6	1oo	1oo	1oo
	45	25	5,2	87	5,2	14,6	o,9	87	113	59
2o	A	25	5,2	1oo	5,2	14,6	o,9	1oo	1oo	1oo
	3o	25	3,9	76	3,9	6,7	3,7	75	46	391
1o	A	34	3,5	1oo	3,5	5,2	3,1	1oo	1oo	1oo
	45	3o	3,o	86	3,o	8,2	1,o	84	169	33

Übersicht 28: Tonephinwirkung und Na-, K-und Clearance in ml/min und in % des Ausgangswertes (A.)

Natrium-Clearance (Abb.47) und Urinfluß werden bei Applikation von Tonephin ab 2o°C geringer (Übersicht 28). Mit steigender Temperatur nimmt die Tonephinwirkung zu.

°C	Urinfluß-Abnahme in %	Natrium-Clearance in %
15	o	loo
19	29	75
25	18	81
3o	15	86

Übersicht 29: Man erkennt deutlich, wie sich Na-Clearance und Urinfluß nach Tonephingabe bei verschiedenen Temperaturen verhalten. Urinfluß und Natrium-Clearance stehen in enger Korrelation.

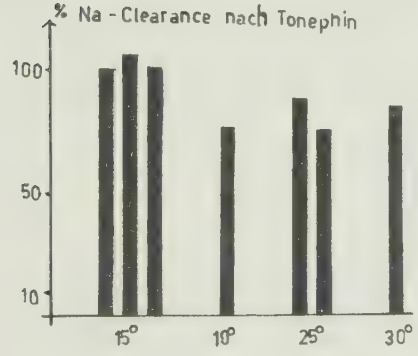


Abb.47: Na-Clearance in % 3o Minuten nach Tonephingabe.- Nach Tonephinapplikation sinkt die Natrium-Clearance ab.

III. Parathormon:[1]

Parathormon wurde bei 2 Versuchen gegeben. Übersicht 3o

Amp-	^{o}C	P:Ca
2	15	o,9o
2	17	o,97
2	2o	1,46
2	25	o,93
2	34	1,89

Übersicht 3o: Die Wirkung von Parathormon bei der isolierten Niere. - Das Verhältnis (Phosphor:Calzium) ist bezogen auf den Ausgangswert vor Applikation von Parathormon (= 1,o).

Parathormon verursacht ab etwa 2o^{o}C bei der isolierten Niere eine vermehrte Ausscheidung von Phosphor. Bei 34^{o}C ist das Verhältnis 1,89; das bedeutet, daß das Verhältnis sich stark zu Gunsten der Phosphorausscheidung verschoben hat. Dies entspricht der Wirkung unter physiologischen Bedingungen.

1) Eine Amp. = Collip E/ml; Dr. August Wolf, Chem. Pharmazeutische Fabrik Vielefeld

Zusammenfassung - Aldosteron und Adiuretin:

1. Die isolierte Niere reagiert auf Aldosteron in der bekannten Weise: Die Kaliumausscheidung steigt an, der Urinfluß nimmt ab.

2. Diese Wirkung ist temperaturabhängig. Sie tritt erst ab 2o°C ein; bei 15°C ist sie gleich Null.

3. Bei Tonephin liegen die Verhältnisse ähnlich. Eine messbare Wirkung tritt erst ab 2o°C ein. Bei 15°C ist eine Dosierung von 5-2o I.E. wirkungslos. Bei 19°,25° und 34°C bewirkt die gleiche Dosierung eine Verminderung des Urinflußes und eine Abnahme der Natrium-Clearance.

4. Die Wirkung von Tonephin ist von der Dosierung abhängig. Wir arbeiten mit einem Zehnfachen der normalen Dosis. Beim Fünffachen war die Wirkung entsprechend geringer (Übersicht 31).

I.E. Tonephin	Urin in % 4o min	7o min
5	91,5	78,o
1o	71,o	61,o

Übersicht 31: Tonephinwirkung auf die Harnproduktion: Es sind die Werte in % des Ausgangswertes angegeben. Man erkennt, wie mit steigender Dosierung von Tonephin der Urinfluß geringer wird.

B 2) Enzymaktivität der isolierten Niere

Eine Zerstörung der Zellintegrität oder eine Störung des Energiehaushaltes der Zelle geht mit der Ausschüttung von Enzymen in das umgebende Milieu einher.

Es wurden bei der isolierten Niere bestimmt:
Serum-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase,
Urin-Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase,
Serum-Lactatdehydrogenase,
Urin-Lactatdehydrogenase.

Die Untersuchung bei der isolierten Niere erlaubt es, die Enzymverhältnisse ohne störenden Einfluß anderer Organe bei funktioneller sowie pathologisch-anatomischer Kontrolle zu prüfen. Nur von Seiten der Hämolyse könnten störende Einflüsse ausgehen. Sie lassen sich leicht durch Kontrolluntersuchungen ausschalten:

1. Bestimmung des freien Hb in Plasma und Urin
2. Hämolysereihe mit GOT-Bestimmung.

Ziel der Untersuchungen ist es, zu prüfen

1. inwieweit mit Hilfe der Bestimmung der Enzymaktivität eine Funktionskontrolle möglich ist.
2. inwieweit Enzymverlust und pathologisch-anatomische Veränderungen parallel gehen.

Enzymaktivität bei Hämolyse - Reagenzglasversuch

Es wurde die Enzymaktivität von GOT und LDH bei verschiedenem Grad an freiem Hb im Plasma als Reagenzglasversuch untersucht.

Hb mg %	SGOT m.U.	SLDH m.U.
12	2,2	152,9
828	13,5	582,5

Übersicht 32: Man erkennt, daß bei 800 mg % Hb SGOT maximal 13,5 und die SLDH maximal 582,5 ist.

Bei totaler Hämolyse gelten die in Übersicht 32 angegeben Werte. Alle SGOT-oder SLDH-Werte, die darüber liegen, können nicht durch die Hämolyse bedingt sein, d.h. die Hämolyse kann als auslesendes Agens ausgeschlossen werden. Zu beachten ist, daß die Erythrozyten einen hohen Gehalt an LDH, jedoch wenig GOT haben. Bei Hämolyse steigt also die LDH mehr an als die GOT (37). Der Quotient LDH/GOT steigt also an.

GOT-Aktivität bei den einzelnen Versuchen

Versuchsergebnisse

GOT-Versuch 8:

Die Niere lag 15 Minuten bei Normothermie im Operationssaal. Die gesamte ischämische Zeit betrug 41 Minuten.

Flow: o,15 ml Blut/min/g. Die Niere war während der gesamten Perfusionszeit anurisch.

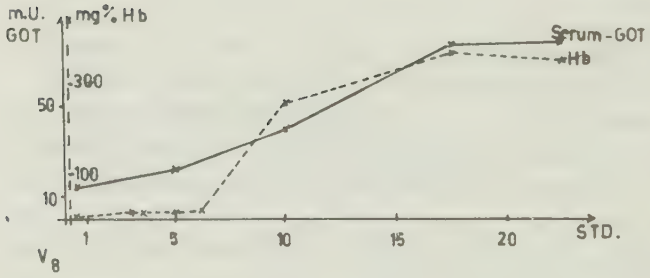


Abb.48: SGOT und freies Hb im Plasma bei Versuch 8; SGOT steigt langsam an.

SGOT zeigt einen
erhöhten Ausgangswert
kontinuierlichen Anstieg bis zu 8o m.U.
scheinbare Übereinstimmung mit dem Hb-Wert.

GOT-Versuch 9:

Die Vene war bei Perfusionsbeginn verdreht; so staute sich das Blut in die Niere zurück. Nach 2o Minuten konnte der Schaden behoben werden, und eine normale Perfusion beginnen.

Auffällig ist der sehr geringe Flow: Maximal o,27 ml Blut:min/g.

Zwischen der 13. und 15. Perfusionsstunde platzte der Pumpenschlauch. Die Niere war etwa 9o Minuten ohne Blut und O_2. Danach kommt ein echter Blutflow nicht mehr zustande, obwohl der Urinfluß weiter erhalten bleibt.

Ab der 2o.Perfusionsstunde laufen nur mehr o,o3 ml/min/g Blut durch die Niere.

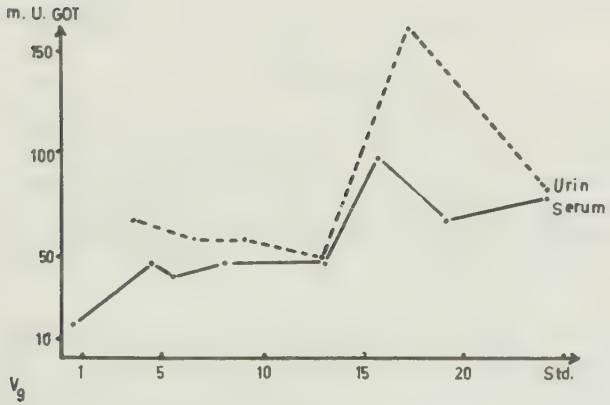


Abb.49: SGOT und UGOT bei Versuch 9. - Auffällig ist, daß UGOT ständig größer als SGOT ist.

SGOT zeigt

steilen Anstieg bei Perfusionsbeginn bis zur 4.Std.

steilen Anstieg in der 15.Std., gefolgt von einem Abfall (Abb.49), der mit dem Platzen des Pumpenschlauches übereinstimmt.

UGOT ist

zu Beginn auffällig hoch.

steigt ebenfalls steil an, als der Pumpenschlauch platzt.

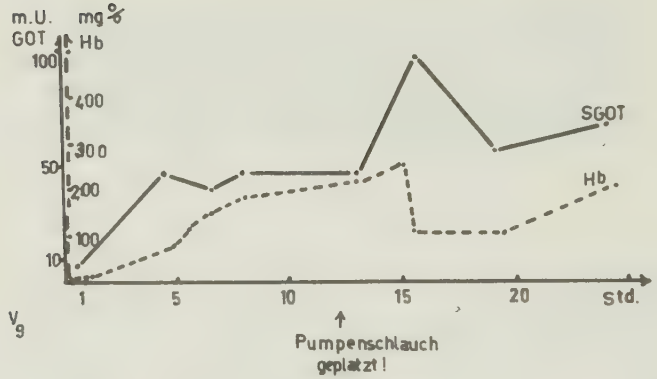


Abb.5o: SGOT und freies Hb bei Versuch 9. - Es fällt die scheinbare Parallelität zwischen SGOT und freiem Hb. auf; sie kann wegen der in Übersicht 32 dargelegten Gründe ausgeschlossen werden.

GOT-Versuch 1o:

Die Nierenfunktion ist gut. Der Versuchsablauf zeigt nichts Besonderes.

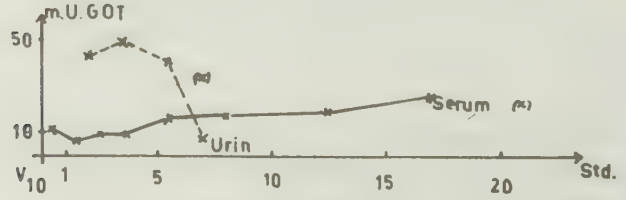


Abb.51: SGOT und UGOT zeigen bei Versuch 1o nur geringen Anstieg.

SGOT zeigt geringen Anstieg von 1o m.U. auf 2o m.U.

UGOT zeigt eine Erhöhung zu Beginn wegen der Operationsischämie (Abb. 51).

GOT-Versuch 11:

Wegen der Verdrehung der Gefäße entsteht bei Perfusinsbeginn eine Minderdurchblutung. Nach 2 Stunden wird der Schaden behoben. Es läßt sich dann ein höherer Blutflow erzeugen, und die Urinproduktion beginnt.

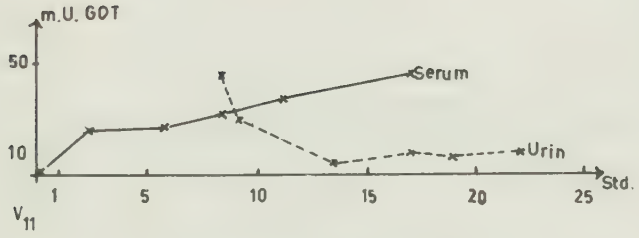


Abb.52: SGOT und UGOT bei Versuch 11. - Nur geringe Erhöhung.

SGOT, UGOT und freies Hb im Plasma sind unauffällig bis auf die leicht erhöhten Werte bei Perfusionsbeginn (Abb.52 und 53).

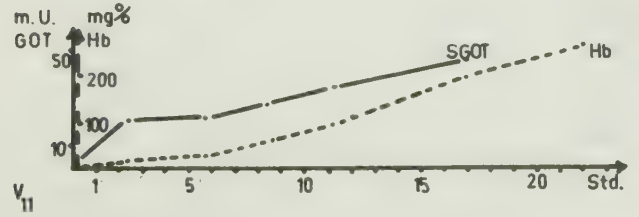


Abb.53: SGOT und freies Hb bei Versuch 11 zeigen einen kontinuierlichen Anstieg.

GOT-Versuch 12:

Bis zur 14.Stunde verhält sich die Niere unauffällig: Flow o,7 - 1,1 ml/min/g
Druck 8o-9o mm Hg

Ab der 14.Std. geht der Blutstrom zurück und der Druck steigt an. Die Niere spricht schlecht auf Papaverin und Euphyllin an.

Ab der 2o.Std. beträgt der Blutstrom o,25 ml/min/g. Mit Esidrix ist kein Druckabfall auslösbar.

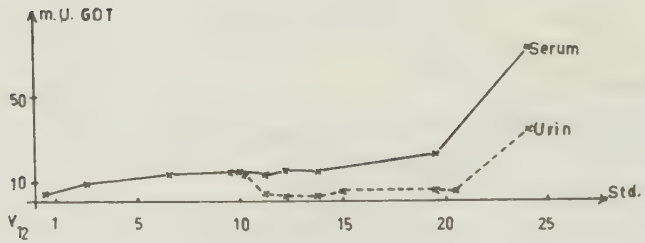


Abb.54: SGOT und UGOT-Verlauf von Versuch 12. - In der 2o.Perufsionsstunde steigen die Enzymwerte steil an.

SGOT und UGOT zeigen in der 2o.Perfusionsstunde einen steilen Anstieg (Abb.54). Mit dem freien Hb besteht nach Übersicht 32 kein Zusammenhang (Abb.55).

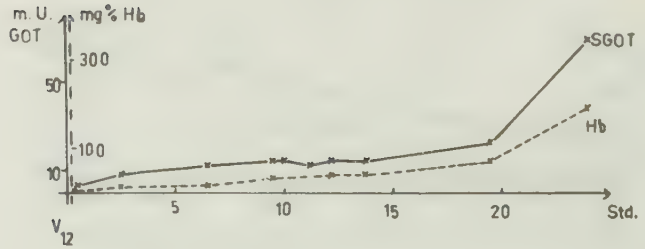


Abb.55: Hb und SGOT bei Versuch 12

GOT-Versuch 14:

Die Niere der schwangeren Hündin erscheint makroskopisch klein und gefleckt (Schrumpfniere).

Flow: o,25 ml/min/g
Ab der 8. Stunde steigt der Druck an (llo mm Hg) und der Blutstrom geht zurück (o,o8). Ab der 2o. Stunde ist der Blutstrom minimal: o,o5 ml/min/g. Nach 24 Perfusionsstunden kann nur mit extrem hohen Drucken (über 2oo mm Hg) ein minimaler Blutstrom aufrecht erhalten werden. Dies ändert sich auch nicht, als das System neu gefüllt wird.

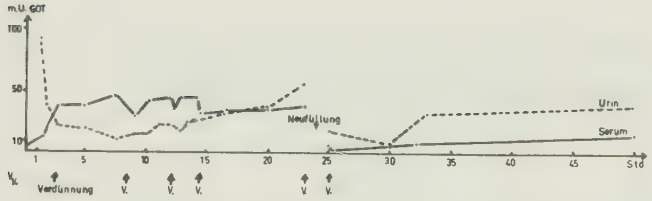


Abb.56: SGOT und UGOT bei Versuch 14 über 5o Stunden Perfusion.

SGOT ist wegen der ständigen Verdünnung schlecht beurteilbar (Abb. 56).

UGOT zeigt sehr hohen Beginn (9o m.U.).
Ab der 2o. Stunde ist UGOT größer als SGOT.

GOT-Versuch 17:

Die ischämische Zeit beträgt 3o Minuten. Bei Normothermie war die Niere 12 Minuten.

In der ersten Perfusionsstunde war der venöse Rückfluß gestört.

Der Flow ist über die ganze Versuchszeit ausreichend: o,4o - o,7o ml/min/g.

Bei der Verwendung des Heat-Exchangers ereignen sich am Anfang Schwierigkeiten: Bei der Erwärmung auf 3o°C nach 5 Stunden wird das Blut für kurze Zeit hypoxisch.Beim zweiten Erwärmen nach 11 Perfusionsstunden wird dies durch höhere O_2-Gabe vermieden.

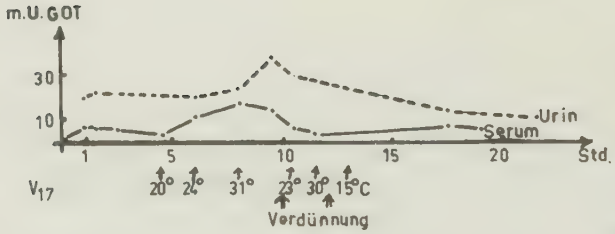


Abb.57: Versuch 17 - Besonders auffällig ist bei diesem Versuch der Umstand, daß UGOT stets höher ist als SGOT (im Mittel ist UGOT/SGOT = = 2:1).

SGOT steigt bei Erwärmung wegen der durch äußere Umstände bedingten Ischämie an. Sonst ist SGOT unter lo m.U.

UGOT ist ständig größer als SGOT; bei Erwärmung ist ebenfalls ein Anstieg zu bemerken.
SGOT und UGOT sind aber während des gesamten Versuchs nur mäßig bzw. nicht erhöht (Abb.57).

GOT-Versuch 18:

Der Versuch verlief planmäßig.

Nach 9 und nach 12 Stunden wurde vorsichtig auf 35°C erwärmt. Dabei kam es zeitweilig zu Bluttemperaturen um 4o°C. Das venöse und in der 12. Perfusionsstunde auch das arterielle Blut erschienen dunkelrot. Das sprach für eine zu geringe O_2-Sättigung und wurde durch höheren O_2-Druck behoben.

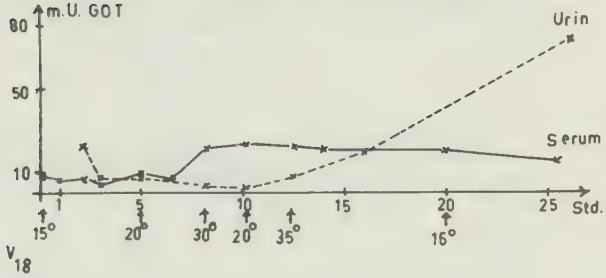


Abb.58: Versuch 18 - Der Erwärmung auf 3o°C geht ein SGOT-Anstieg parallel. UGOT steigt bis auf 76 m.U.

SGOT ist anfangs normal,
steigt in der 8, Perfusionsstunde auf über den dreifachen Wert an. Dieser erhöhte Wert bleibt bis zum Versuchsende erhalten (Abb. 58).

UGOT zeigt anfangs das charakteristische Verhalten.
Von der lo. Stunde an steigt sie steil an(Abb.58).

GOT-Versuch 19:

In der 14.Perfusionsstunde trat eine kurze Hypoxie ein,die durch Erwärmung auf 35°C bedingt war.Es wurde sofort mehr O_2 gegeben. Sonst verlief der Versuch unauffällig

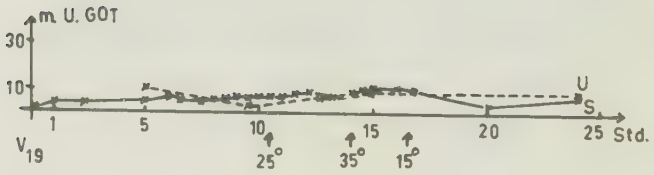


Abb.59: Versuch 19 - Man erkennt, wie wenig Einfluß 33o mg % Hb auf den SGOT-Wert haben. Die kurze Hypoxie drückt sich in den Enzymkurven nicht aus.

SGOT ist unauffällig. Der hohe Hb-Wert im Plasma hat keinen Einfluß auf den Enzymwert (Abb.6●).

UGOT zeigt einen normalen Verlauf.

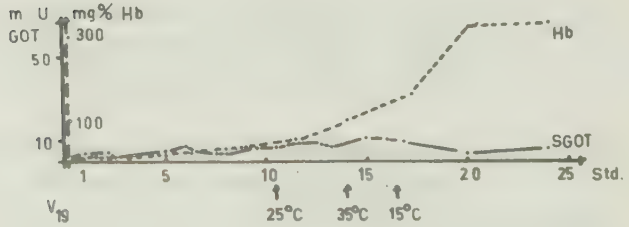


Abb.6o: Versuch 19 - Das freie Hb steigt steil an, ohne daß SGOT ansteigt, wie es Übersicht 32 entspricht.

GOT-Versuch 2o:

5 Stunden lang sind die Enzymwerte normal. Auf die Zugabe von 1oo ml autologem, heparinisiertem Frischblut steigt der Druck an.

Von diesem hohen Druck (15o mm Hg) und dem geringen Blutstrom (o,15 ml/min/g) ist der ganze weitere Versuchsablauf gekennzeichnet. Auch die Urinproduktion geht stark zurück.

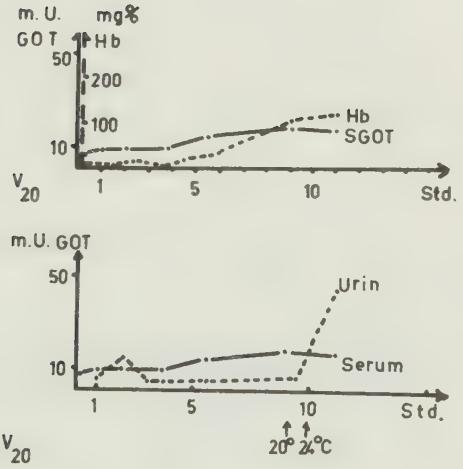


Abb. 61: Versuch 2o - UGOT steigt in der 1o.Perfusionsstunde steil an, während SGOT normal bleibt.

SGOT schwankt unauffällig um 1o m.U.

UGOT zeigt einen steilen Anstieg bis 5o m.U. in der 1o. Stunde. Das freie Hb bleibt unter 1oo mg % (Abb.61).

LDH-Aktivität bei den einzelnen Versuchen

Versuchsergebnisse

LDH-Versuch 18:

Zusammenfassung des Versuchsablaufs siehe GOT Seite 1o3.

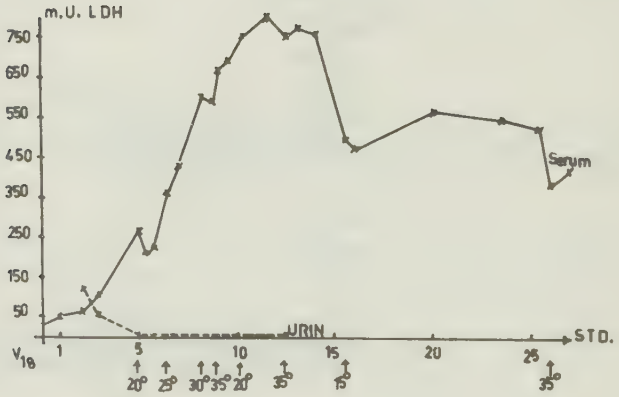


Abb.62: SLDH bei Versuch 18 steigt bei Erwärmung auf 78o m.U. an.

SLDH steigt während der Perfusion stufenförmig, steil an. Die Stufen gehen mit den Erwärmungsphasen konform.

ULDH ist während des ganzen Versuchs Null (Abb.62).

LDH-Versuch 19:

Zusammenfassung des Versuchsablaufs siehe S.1o4.

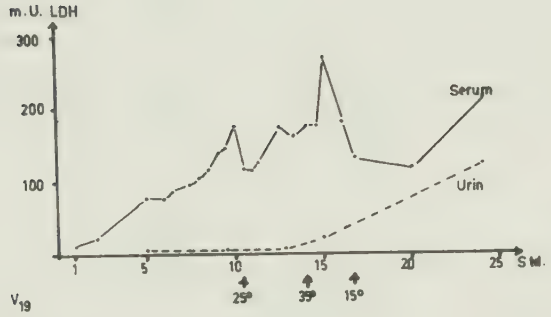


Abb.63: Versuch 19 - SLDH und ULDH.

SLDH steigt kontinuierlich proportional zur Perfusionszeit an. In der 15. Perfusionsstunde liegt die Spitze bei 275 m.U.
SLDH ist stets größer als ULDH.

LDH-Versuch 2o:

Zusammenfassung des Versuchsablaufs siehe S. 1o5.

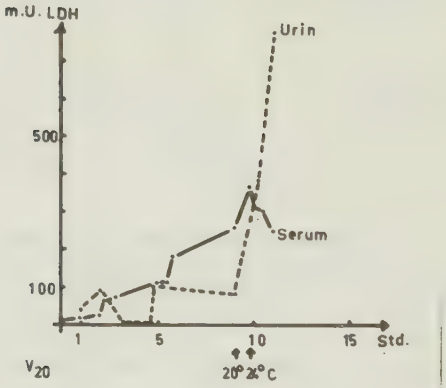


Abb.64: Bei Versuch 2o steigt die ULDH auch über 7oo m.U. an; SLDH bleibt am Rande des normalen Bereichs.

SLDH zeigt zwei auffällige Steigungen:
In der 6. und in der 9. Perfusionsstunde.

ULDH verhält sich bis zur 6. Stunde normal. In der 6. und 9. Stunde findet sich der steilste Anstieg der gesamten Versuchsreihe.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Enzymuntersuchungen:

1. Ein steiler SGOT-Anstieg entspricht einem O_2-Mangel. SLDH reagiert auf einen O_2-Mangel stärker als SGOT.
2. UGOT ist zu Beginn der Perfusion größer als SGOT.
3. Der Verlauf von SGOT und UGOT, und SLDH und ULDH ist nicht parallel (Versuch 1o,11,18,2o in Abb. 51,52,58, 61,62,64).
4. UGOT ist bei schlechter Nierenfunktion größer als SGOT (Versuch 9,14,17 in Abb. 49,56,57).

B 3) Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Die physiologischen Untersuchungen wurden durch pathologisch-histologische Untersuchungen ergänzt.

Während der Kaltspülung verändert die Niere ihre rotbraune Farbe; sie wird zuerst bläulich und dann grau. Bei Wiedererwärmung kehrt die rotbraune Farbe zurück. Es ändert sich während der Perfusion das Gewicht der Niere (Übersicht 5).

Die makroskopischen Veränderungen der transplantierten Nieren sind von der Operationstechnik und der Nachbehandlung abhängig. Der Unterschied zwischen einer hämorrhagisch-infarzierten, transplantierten Niere und einer nicht-transplantierten Niere ist deutlich sichtbar (Abb. 65 und 66): Vergrößerung der Niere, weite Nierengefäße mit geronnenem Blut, gespannte Nierenkapsel, glatte, livide Oberfläche, Venensternchen. Bei starkem Blutverlust während der Reimplantation zeigen sich bei der Sektion die Zeichen der Anaemie: graue Flecken, weiche Konsistenz.

Das histologische Bild ist sehr unterschiedlich (Übersicht 33). Zwei Veränderungen finden sich jedoch bei fast allen Nieren:

1. Vermehrung der Eiweißpermeabilität
2. Abflachung der Tubulusepithelien und weite Tubuluslichtungen.

Wir finden hyaline Kugeln und Eiweißkoazervate. Alle anderen Beobachtungen treten gegenüber diesen stark zurück und werden nur bei einzelnen Nieren beobachtet.

Versuch Nr.	Glomerula: Weiter Kapselraum	Glomerula: Unterschiedl. Kapselbild	Glomerula: Schlingen verklebungen	Glomerula: geschwollene glomerula	Glomerula: EW-Koacervate	Glomerula: Viele Ery	Glomerula: Polarisierbarer Fremdkörper	Tubuli: Weite Lichtung	Tubuli: Epithel abgeflacht	Tubuli: Trübe Schwellung	Tubuli: Hyaline Kugeln	Tubuli: Epithelverfettung	Tubuli: abgeschilferte Epithelien, Pyknosen	Tubuli: Mikrolithen	Tubuli: Nekrosen	gl. + Tubuli: Entzündliche Veränderungen	gl. + Tubuli: Vermehrung der EW-Permeabilität	gl. + Tubuli: Hämorrh. Infarzierung
0				x			x		x	x							x	
1				x		x	x		x						x			
3					x		x		x		x						x	
6			x						x		x						x	
8							x			x					x	x	x	
9							x								x		x	
10																		x
11							x										x	x
13								x									x	
14							x		x									
15							x			x	x			x		x	x	
17							x		x		x	x	x					
18					x		x	x	x		x	x						
19							x	x	x		x						x	
20		x			x		x	x	x									
21																		x
22	x		x					x	x		x							

Übersicht 33 : Pathologisch-histologische Versuchsergebnisse

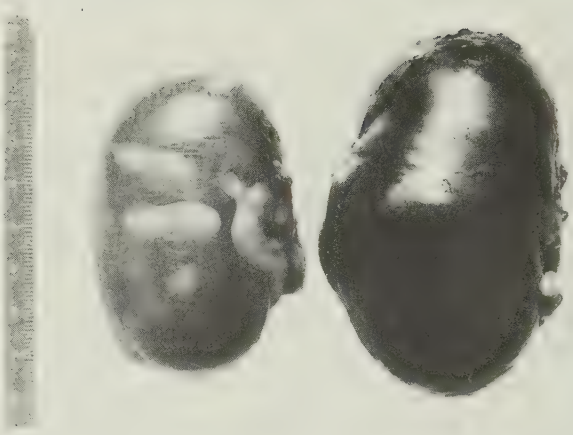


Abb.65: Transplantierte (rechts) und nicht-transplantierte (links) Niere vom gleichen Hund (Versuch 1o). Man erkennt die hämorrhagische Infarzierung der Transplantatniere an der dunklen Farbe, der Vergrößerung, der gespannten und brüchigen Nierenoberfläche.

Abb.66: Die gleichen Nieren wie in Abb. 65 im Querschnitt. Die Schnittfläche der transplantierten Niere ist dunkel, die Nierengefäße sind weit und prall gefüllt.

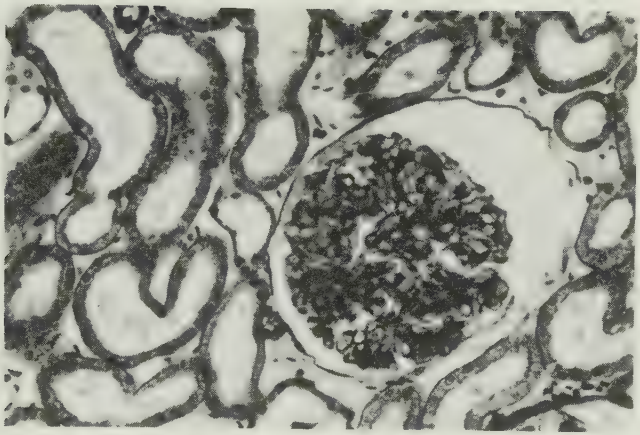


Abb.67: Versuch 0 - Abgeflachte Tubulusepithelien, weite Tubuluslichtungen, weiter Kapselraum (PAS).

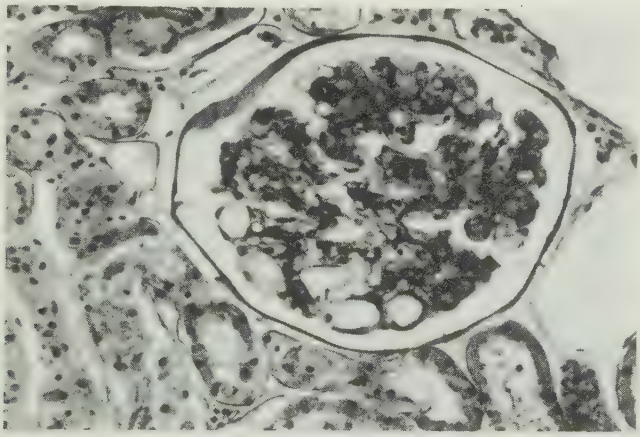


Abb.68: Versuch 3 - Kapillarektasien der Glomerulumgefäßschlingen; in den Tubuluslichtungen reichlich fädiges Eiweiß (PAS).

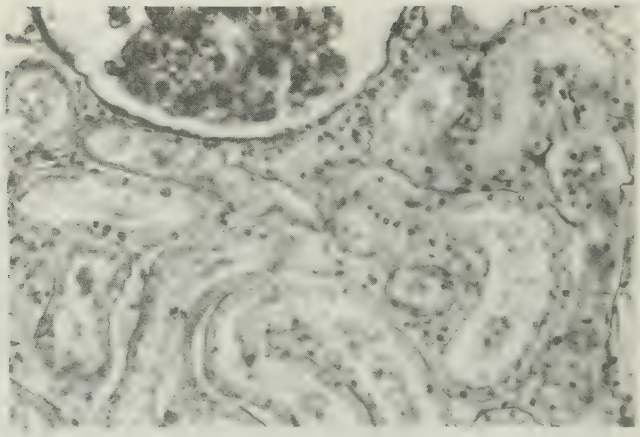


Abb.69: Versuch 6 - Abgeflachte Tubulusepithelien,weite Tubuluslichtungen mit reichlich fädig-geronnenem Eiweiß in den Tubuluslichtungen (PAS).

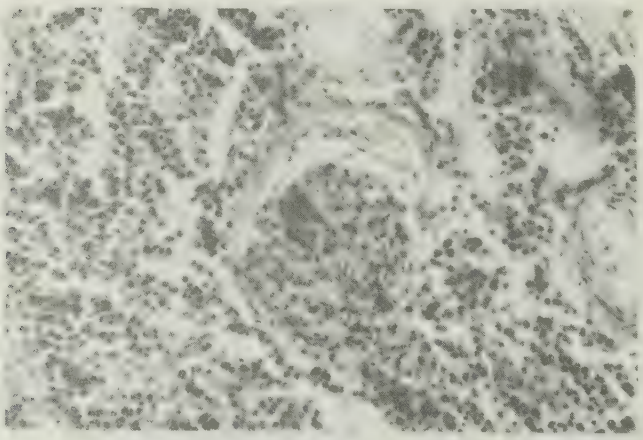


Abb.7o: Versuch 8 - Entzündliche Infiltration, verbackene Glomerulumgefäßschlingen (HE).

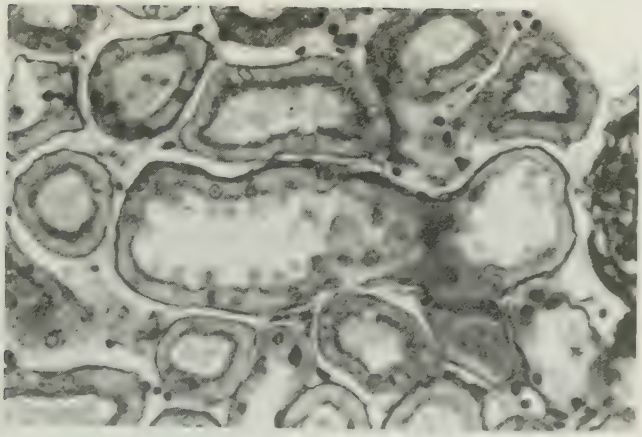


Abb.71: Versuch 17 - Hyaline, PAS-negative Kugeln in Tubuluslichtungen (PAS).

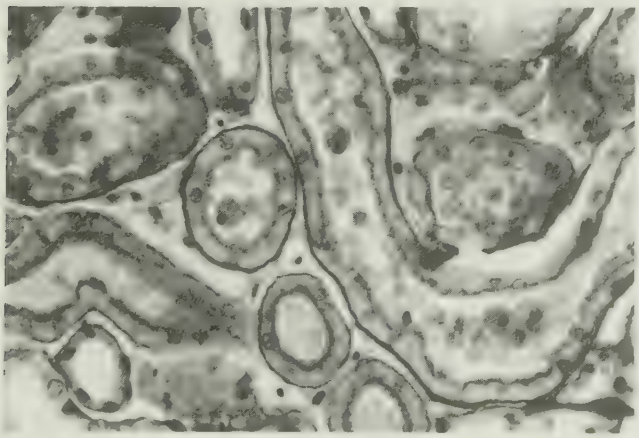


Abb.72: Versuch 17 - Abgeschilferte Tubulusepithelzellen, Eiweiß in den Tubuluslichtungen; Kernpyknosen (PAS).

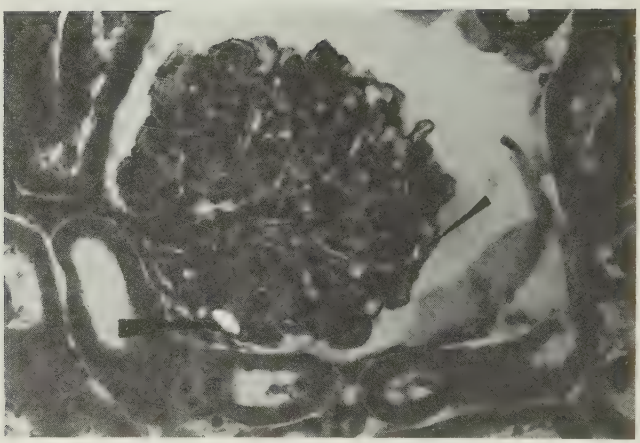


Abb.73: Nierenglomerulum mit nadelförmigen, doppelbrechenden "Fremdkörpern" (halb polarisiertes Licht).

Zusammenfassung der pathologisch-anatomischen Untersuchungen:

1. Das pathologisch-anatomische Bild ist unterschiedlich (Übersicht 33).
2. Eine Vermehrung der Eiweißpermeabilität wird häufig gefunden.
3. Bei 8 von 16 Versuchen finden sich abgeflachte Tubulusepithelien und weite Tubuluslichtungen.

III. Diskussion

Die Transplantation von Nieren hat zur Voraussetzung, daß lebensfähige und das Leben des Patienten erhaltende Organe zur Verfügung stehen. Da die Entnahme einer Niere und ihre Implantation oft mehrere Stunden auseinander liegen, vor allem bei Verwendung von Kadavernieren, muß man nach Methoden zu ihrer Erhaltung suchen. Seit Jahren schon beschäftigt man sich mit dieser Frage. In der Literatur werden verschiedene Möglichkeiten beschrieben (Übersicht 1), die von der einfachen Aufbewahrung im Eisbeutel bis zur Konservierung in einem isolierten extrakorporalen Nierenkreislauf gehen. Die Abkühlung der isolierten Niere ist in jedem Fall eine Voraussetzung, da so der Stoffwechsel gedämpft und einem hypoxischen Nierenschaden so vorgebeugt wird (19,53,85,5o,28).

Wir halten die isolierte Nierenperfusion bei absoluter Sterilität für eine günstige Methode zur Nierenkonservierung, da das Organ stundenlang am künstlichen Kreislauf bei guter Funktion und ohne Schädigung erhalten werden kann. Gleichzeitig ist es möglich, die Organfunktion zu prüfen, sodaß die Gefahr der Transplantation eines toten Organs nahezu ausgeschlossen ist.

Deshalb haben wir das Nierenperfusionsgerät konstruiert mit Oxygenator, Pumpe und Hitzeaustauscher zur Regulierung der Temperatur. Die sterile Aufbewahrung ist, da es sich um ein geschlossenes System handelt, gewahrt.

In Vorversuchen wurde der Einfluß der Kaltspülung auf die Konservierung untersucht. In diesem Zusammenhang ließ sich eine Eignungsprüfung verschiedener Perfusionslösungen durchführen. Hämolyseuntersuchungen im Perfusionssystem wurden ständig wegen der Gefahr einer Schockniere gemacht.

In Hauptversuchen wurde die Funktion der Niere bei verschiedenen Temperaturen, vor allem bei 15°C untersucht, um einen Maßstab für die Beurteilung der Vitalität der Niere zu finden. Ausscheidungsfunktion und Ansprechbarkeit auf pharmakologische Reize wurden untersucht. Besondere Beachtung fanden auch Beziehungen zwischen Enzymaktivität, GOT und LDH, und Nierenschaden. Abgeschlossen wurden die Versuche durch pathologisch-histologische Untersuchungen.

III A) Diskussion - Vorversuche

Kaltspülung

Sinn der Kaltspülung sofort nach Entnahme der Niere ist die Entfernung des Blutes aus der Niere zur Verhinderung einer Thrombenbildung und die Abkühlung zur Verhinderung eines hypoxischen Schadens: Bei 5°C beträgt der O_2-Verbrauch der Niere nur mehr 5 % des Ausgangswertes bei 37°C.

Es gibt grundsätzlich zwei Möglichkeiten:

1. Oberflächenkühlung
2. Perfusionskühlung.

Die Kaltspülung ist die Methode der Wahl; denn bei Oberflächenkühlung sind, um in der gleichen Zeit abkühlen zu können wie bei der Kaltspülung, so tiefe Temperaturen nötig, daß sie zur Nekrose führen können (42,93). Auch ist die Kernoberflächen-Temperaturdifferenz größer: dies zeigen Untersuchungen, die CALNE (25,183) durchführte. Die tubuläre Nekrose ist bei Perfusionskühlung wesentlich geringer als bei oberflächlicher Kühlung. Die Kern-Oberflächen-Temperaturdifferenz beträgt nach KERR (55) 7°C.

a) Dauer der Kaltspülung:

Während bei der Oberflächenkühlung 15 Minuten nötig sind, um 15-2o°C zu erreichen, genügen bei Kaltspülung mit einer 5°C kalten Lösung 4 Minuten. Das entspricht etwa 35o-45o ml im Strahl infundierter kalter Lösung. Weniger ist nicht zu empfehlen, wie man

aus der Übersicht 5 bei Versuch 1-8 ersieht. Die absolute Zeit hängt vom Gewicht der Niere ab: menschliche Nieren mit 150-200 g müssen länger durchspült werden als kleine Hundenieren mit 50-80 g Nierengewicht.

Nach der Kaltspülung sollte das Organ eine graue Farbe zeigen und sich kalt anfühlen. Zur Kontrolle kann man im Experiment eine Temperatursonde einführen.

Die Abkühlungsrate wird, nach Kerr (55) ergänzt, bestimmt von

1. der Nierenzirkulation
2. der Umgebungstemperatur
3. der Größe der Niere
4. der Ausgangstemperatur
5. der Zimmertemperatur
6. dem Sitz der Temperatursonde in Rinde und Mark.

b) Lösung zur Kaltspülung:

Theoretisch kann man zur Kaltspülung jede kalte Lösung verwenden. TELANDER (92) nahm 1962 eine niedermolekulare Dextranlösung, BROSIG (22) 1965 Rheomacrodex 10%ig und Heparin, ebenso auch HUMPHRIES (52). NAKAMOTO und KOLFF (74) haben eine spezielle Lösung zur Kaltspülung der Niere zusammengestellt. In ihr sind neben Elektrolyten Dextran, Dextrose, Heparin und vor allem Mannit enthalten. Auch PARSONS (77) verwendet eine Elektrolytlösung mit Glucose und Papaverin.

Bei unseren Versuchen hat sich folgendes ergeben: Ringer-Glucoselösung 5 % ist unbrauchbar (Übersicht 4, Abb.16). Ob es an der stark hypertonischen Lösung liegt, läßt sich nicht entscheiden. Am günstigsten erweist sich Ringerlösung mit einer geringen Menge 2o %iger Mannitlösung im Verhältnis 5:1. Mehr Mannit als diese 3 % sind nicht zu empfehlen, da die Niere sonst zu gespannt wird.

Die reine Elektrolytlösung ist also in Übereinstimmung mit CALNE (26), PARSONS (77) und KOLFF (74) einer Plasmalösung vorzuziehen. Wir glauben, daß dies mit der geringeren Viskosität der Elektrolytlösung zusammenhängt: Die Abkühlung ist wegen des großen Minutenvolumens bei geringerem Druck als bei Plasma schneller möglich. Mannit wurde wegen seines diuretischen Effekts beigegeben.

c) Anoxische Zeit:

Die absolute anoxische Zeit dauert bei unseren Experimenten vom Setzen der Ligatur der Arteria renalis bis zur Freigabe der Perfusion im Perfusionssystem. Diese Zeit beträgt bei unseren Versuchen 22-25 Minuten (maximal 45, minimal 12 Minuten) (Übersicht 5).

Diese Zeit entspricht den Literaturangaben für die anoxische Zeit bei Kadavernierentransplantation:

Herausgeber	Jahr	Anoxische Zeit
CALNE (25)	1965	5o min
CLEVELAND (28)	1964	2o min
MURRAY (73)	1963	4o min

Übersicht 34: Anoxische Zeit bei Nierentransplantationen und verschiedenen Forschergruppen.

Unsere eigenen Versuche legen aber den Schluß nahe, daß bei Berücksichtigung einer gewissen Karenzzeit nicht die absolute ischämische Zeit entscheidend ist, sondern die Zeit, bis die Niere gekühlt ist, die wir als "wirksame anoxische Zeit" bezeichnen möchten. Sie beträgt bei unseren Experimenten 1-3 Minuten.

Perfusionslösung

Als Füllungsmittel des Nierenperfusionsgerätes kann jede annähernd physiologische Lösung verwendet werden. Verschiedene Lösungen wurden bereits getestet.

a) Literaturangaben:

Reines Blut zu verwenden empfiehlt sich nicht: Es steigt die Viskosität bei der Abkühlung auf 15°C um den Faktor 2,2 an, wie ALBRECHT (1) nachweist. Dies bedingt einen erheblichen Druckanstieg, der nur durch einen verringerten Blutstrom vermieden werden kann. Auch schreibt HANSSON (42), daß der Widerstand bei der Abkühlung mit Blut mehr ansteigt als bei Abkühlung mit kalten Lösungen, was auch unsere eigenen Untersuchungen bestätigen. So verwendet HUMPHRIES (53) 150 ml Blut + 150 ml Salzlösung, KISER (56) 150 ml autologes Blut + 150 ml niedermolekulare Dextranlösung. Eine umfassende Untersuchung hat HUMPHRIES 1963 (52) veröffentlicht. Die besten Ergebnisse hatte er bei Verwendung von Serum, Plasma oder verdünntem Blut.

Eine weitere Komplikation, auf die die Perfusionslösung entscheidenden Einfluß hat, ist der Gewichtszuwachs.

	5 % Dextran	Vollblut
Gewichtszuwachs	2 %	16 %
Urinproduktion	+++	+
Schwellung	Ø	++++

Übersicht 35: Vergleich von Dextranlösung und Vollblut. - Man erkennt, daß Gewichtszuwachs und Schwellung der Niere bei Verwendung von Dextran wesentlich geringer sind als bei Verwendung von Vollblut (nach MANAX).

Die Übersicht 35, modifiziert nach MANAX (65) 1965, gibt Gewichtszuwachs und Schwellung bei Verwendung von Vollblut deutlich an. Man erkennt die günstige Wirkung von 5 %igem Dextran als Perfusionslösung auf Gewichtszuwachs, Urinproduktion und Schwellung der Niere. Nach HANSSON vermindert niedermolekulares Dextran die Erythrozytensedimentation, die nach 18-24 Stunden eintritt. Dies ist zurückzuführen auf eine Negativität der Erythrozytenoberfläche.

Als Plasmaexpander kommen daher in erster Linie niedermolekulare Dextrane (4o,6o) in Frage. Sie senken den elastischen Widerstand und vermindern nach LÖSEL (64) den peripheren Gesamtwiderstand. Auch haben sie den Vorteil, daß die Plasmaviskosität im Gegensatz zu Albumin nicht verändert wird (GROTH, 39).

b) Forderungen an die Perfusionslösung:

Drei Faktoren sind also bei der Auswahl des Perfusionsmittels zu berücksichtigen:

1. Hämolyse
2. Druckanstieg
3. Gewichtszuwachs der Niere

In jedem Fall muß aber die Niere mit genügend O_2 und Nahrungsstoffen versorgt werden können.

Das Perfusionsmittel muß also in jedem Fall einen Kompromiß darstellen. Reines Blut zu verwenden, verbietet sich, damit möglichst wenig Blut von verschiedenen Spendern verwendet wird. Es geschieht aus Vorsicht vor eventuellen Antigen-Antikörperreaktionen. Abgesehen davon ist es unmöglich, einem Hund mehr als 150 ml Blut zu entnehmen, wenn er das angegebene Operationsprogramm überleben soll. Außerdem kommt bei Vollblutperfusion das freie Hb im Plasma leicht in den für die Niere toxischen Bereich. Je größer die Verdünnung des Blutes mit Blutersatzmitteln ist, umso geringer ist die absolute Menge an freiem Hämoglobin in mg % im Plasma.

An sich sollte man bei der Verdünnung des Blutes mit Blutersatzmitteln, die LEUTSCHAFT (61) angibt, nicht über 30 % hinausgehen. Diese Grenze gilt vor allem für die extrakorporale Perfusion bei Herzoperationen. Da der O_2-Verbrauch bei der isolierten Niere bei $15^{\circ}C$ (Übersicht 2) nur 5 % des Ausgangswertes beträgt, reicht eine wesentlich höhere Verdünnung für die O_2-Versorgung aus.

In diesem Zusammenhang sind die Untersuchungen von TANAKA aus dem Jahre 1962 (93) von entscheidender Bedeutung: „ Während der Perfusion in Hypothermie mit hochverdünntem Blut ist die O_2-Verfügbarkeit ebenso groß oder sogar größer als die von Vollblut, obwohl die Kapazität des O_2-Transports geringer ist. "

Unsere Versuche haben gezeigt, daß eine Verdünnung Blut:Expander = 1:4 eine höhere Hämolyse während der Perfusion mit sich bringt, als wenn wir ein Verhältnis 1:2 verwenden (Abb.19). Dies hängt mit der p_H -Verschiebung zusammen. Dabei verursacht Macrodex 6 % in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von LEUTSCHAFT (62) und TREDE (95,96) eine größere Hämolyse als Haemaccel (Abb. 17).

Der mittlere Druckanstieg ist jedoch bei einem Mischungsverhältnis von Macrodex 6 % und Haemaccel wie 2:1 um 26 % geringer als bei Verwendung von reinem Haemaccel, und der Gewichtszuwachs sogar um 46 % (Übersicht 4,5). Dies hängt, wie wir vermuten, mit dem höheren Druck von Macrodex 6 % zusammen. Man wandelt also bei Hämolyse und Druckanstieg gleichsam zwischen Skylla und Charybdis. Da der Druckanstieg während der Perfusion eine erhebliche Komplikation darstellt, die Hämolyse wegen der Verdünnung gering ist, die O_2-Versorgung nach Absatz 2 in jedem Fall gesichert ist, wurde nach anfänglicher Alleinverwendung von Haemaccel als Plasmaexpander bei allen weiteren Versuchen folgende Lösung als Perfusionsmittel verwendet:

150 ml autologes,heparinisiertes Frischblut
100 ml Haemaccel
200 ml Macrodex 6 %
10 Mega Penicillin.

Hämolyse im Perfusionssystem

Bei der Perfusion läßt sich bei Verwendung von Blut der Anstieg des freien Hämoglobin im Plasma nicht vermeiden. Die De-BAKEY-Pumpe liegt mit einem Hämolyse-Index von o,11 g Hb nach BERNSTEIN (15) im mittleren Bereich bei den verschiedenen Pumpensystemen. VILLAVICENCIO (99) gibt für den BUBBLE-Oxygenator 97 mg % Hb nach 63 Minuten Perfusion an.

Bei der isolierten Nierenperfusion gibt HUMPHRIES lo-112 mg % Hb nach 24 Stunden an. Eine geringe Hämolyse bis etwa 8o mg % ist für die Niere nicht schädlich. Bei Hämolysewerten ab 2oo mg % muß jedoch mit einem akuten Nierenversagen (Schockniere) gerechnet werden.

Bei unseren Versuchen ist bei gleicher Versuchsanordnung ein verschiedenes Verhalten des freien Hb auffällig (Abb. 18).

1. Als Normalfall können Versuch 1o,12,18 und 19 gelten: Die Hämolyse steigt langsam, aber kontinuierlich an. Der maximale Wert nach 12o Volumenpassagen beträgt 5o mg %.
2. Bei Versuch 8,9 und 12 vermuten wir, daß die Blutstromverminderung mit geringem venösen Rücklauf die Ursache für den plötzlichen Anstieg des freien Hb im Plasma ist. Denn gleichzeitig steigt der Druck an. So wirkt auf die durch die Perfusion resistenzschwachen Erythrozyten der hohe Druck ein. Dafür sprechen die zeitliche Verschiebung zwischen Flow-Rückgang und Hämolyseanstieg.

Wie Abb. 18 zeigt, bleibt die Hämolyse unter den angegebenen Versuchsbedingungen weit unterhalb der toxischen Grenze. Das ergaben auch die histologischen Untersuchungen (Übersicht 33), die keine massive Anschoppung mit Hämoglobin zeigen. Der plötzliche Hämolyseanstieg ist demnach auf eine exogene Noxe zurückzuführen: plötzlicher Temperaturanstieg, Blutstromrückgang, Druckanstieg.

Zusammenfassung der Vorversuche:

a) Zur Kaltspülung der Niere erweist sich eine Elektrolytlösung mit einer geringen Menge Mannit als geeignet.

b) Das angegebene Perfusionsmittel, das aus Blut, verdünnt mit Macrodex 6 % und Haemaccel, besteht, erweist sich hinsichtlich Hämolyse, O_2-Transport, Druckanstieg und Nierenfunktion während der Perfusion der isolierten Niere als günstig gewählt.

III B) Hauptversuche - Diskussion

a) Physikalische Untersuchungen

Systemdruck - Minutenvolumen

I. Druck im Perfusionssystem:

Die Niere setzt der Perfusion einen gewissen Strömungswiderstand entgegen, der zu dem messbaren Systemdruck im arteriellen Schenkel führt. Dieser Widerstand steht in enger Beziehung zum intrarenalen Druck und ist demnach für jede Niere verschieden. Durch Beobachtung des Druckes im System lassen sich somit Rückschlüsse auf die Nierenfunktion schließen, vergleichbar der Hypertonie bei diffuser Glumerulonephritis.

1. Ausgangsdruck bei Perfusionsbeginn:

Als Ausgangsdruck bei Beginn der Perfusion stellen wir grundsätzlich 8o mm Hg ein. Das ist die untere Grenze, bei der die Niere in Normothermie Urin produziert. Bei 15°C hört bei 4o-5o mm Hg der Urinfluß auf (BICKFORD, 17). Für Clearanceuntersuchungen sind wir auf Urinfluß angewiesen.Bei höherem Druck als 9o mm Hg ist der Gewichtszuwachs größer als bei geringerem Druck. Daher stellen wir 7o-8o mm Hg als optimalen Perfusionsdruck ein (42).

2. Reaktion der Niere bei Perfusionsbeginn:

Die Perfusion stellt die Niere gegenüber ihrer Funktion in situ vor geänderte Verhältnisse. Wie sich die Niere daran anpassen kann, zeigt sich zu Beginn der Perfusion:

a) Bei einem Teil der Nieren steigt der Druck kontinuierlich an (Abb. 23a).

b) Im anderen Fall fällt der Druck innerhalb der ersten Perfusionsstunde auf die Hälfte des Ausgangsdruckes ab (Abb. 23b).

Im Fall a) sind die Nieren nicht in der Lage, sich an die neue Temperatur und an die Kreislaufbedingungen des Perfusionsgerätes anzupassen und ihren intrarenalen Widerstand zu verringern. Ihre normale Funktionsbreite, wie sie die Nieren der Gruppe b) zeigen, ist eingeschränkt. Dies legt den Verdacht auf eine Nierenstörung nahe (Übersicht 11).

3. Widerstand und Perfusionszeit:

a) W ährend der Perfusion steigt dieser intrarenale Widerstand (Übersicht 1o) an (52,77,83). Bei Verwendung von Haemaccel als Plasmaexpander ist der maximale PRU_{1oo}-Anstieg im Mittel 3,5. Bei der Mitverwendung von Macrodex 6 % (Versuch 1o-2o) ist der Druckanstieg im Mittel 2,4 (Übersicht 5,6). Ursache ist die längere Verweildauer von Macrodex im Kreislauf; Haemaccel wird schneller interstitiell abgelagert.

Nach dem HAGEN-POISEUILLE'schen Gesetz ist dieser Widerstand der Viskosität dem Querschnitt und der Länge proportional. Viskosität und Länge haben sich nicht geändert. Der Druckanstieg kann also nur auf einer Querschnittsänderung beruhen. Bei 15°C sind die Muskeln der Gefäße gelähmt; sie können keine Vasokonstriktion auslösen. Es bleibt die Querschnittsänderung durch Oedeme. Dafür spricht, abgesehen von den Ergebnissen mit den Plasmaexpandern auch die gute Wirkung von Esidrix (Übersicht 23,Abb.44).

b) Nach etwa 18 Perfusionsstunden steigt der PRU_{100}-Wert steil über den Ausgangswert an, nachdem er 8-12 Stunden nur gering angestiegen ist (Abb.25). HANSSON (42) führt diesen Druckanstieg, der auch bei seinen Perfusionsversuchen nach 18 Stunden eintrat, auf eine Erythrozytensedimentation zurück. Nach seiner Meinung sind zuerst die Venolen betroffen. Auch bei unseren Versuchen ist der venöse Rückstrom früher gestört als die arterielle Zufuhr.

4. Absoluter Wert des Systemdrucks:

Zwischen dem absoluten Wert des Systemdrucks und einer Druckänderung besteht ebenfalls eine enge Korrelation: Nieren mit hohem intrarenalem Widerstand und somit hohem Systemdruck sind nicht in der Lage, eine Druck- oder Minutenvolumenänderung genügend auszugleichen; ihre Reaktion ist überschießend (gestörte Nierenfunktion).

II. Perfusionsdruck und Temperatur:

Bei Erwärmung steigt das Minutenvolumen bei konstantem Druck an (Abb. 22), und der Druck sinkt bei konstantem Minutenvolumen in einer S-förmigen Krümmung ab; ihr Wendepunkt liegt bei 25°C (Abb.24).

In der Literatur werden ähnliche Verhältnisse angegeben (Übersicht 36). Es beobachteten aber MOYER (73), EBERT (3o) und MORALES (71) eine Drucksenkung bei Abkühlung; sie ist als Ausdruck der Zentralisation bei Hypothermie des gesamten Körpers anzusehen. Bei der isolierten Niere steigt der Druck bei Abkühlung an, hauptsächlich bedingt durch einen Anstieg der Viskosität.

Verfasser	Jahr	o_C	Blutstrom in %, bzw. ml/min/g
HANSSON (42)	1965	28-3o	5o %
BICKFORD (18)	1o37	15	5o %
MORALES (71)	1957	27	56 %
SEMB (88)	196o	37	1,73 - 3,78
		16	o,83 - 1,19

Übersicht 36: Blutstrom und Temperatur; mit der Abkühlung sinkt der Blutstrom ab.

Läge aber ein rein physikalischer Zusammenhang vor, müßte die Abhängigkeit von o_C und Blutstrom, bzw. Druck annähernd eine Gerade ergeben. Die Abweichung von dieser Geraden erklären zwei Komponenten:

1. Viskositätsanstieg bei Abkühlung(1,31,81,89)
2. Vasokonstriktion bei 29-3o°C (42).

Durch Überlagerung kommt es zum angegebenen Verlauf (Abb. 74): Bei 30°C hat die Vasokonstriktion ein Maximum (42). Bei weiterer Abkühlung erschlaffen die Muskeln und werden reversibel gelähmt, wie die pharmakologischen Untersuchungen zeigen. Bei 25°C gleichen sich Rückgang der Vasokonstriktion und Viskositätsanstieg aus. Das ergibt den Wendepunkt der Druckkurve. Den weiteren Kurvenverlauf von 25°C abwärts bestimmt hauptsächlich die Viskosität.

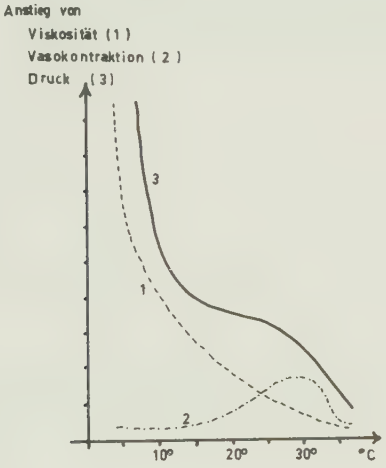


Abb.74: Druckverhalten bei verschiedener Temperatur als Funktion von Viskosität und Vasokonstriktion. Die Skizze zeigt das Verhalten von Vasokonstriktion und Viskosität bei Abkühlung. Als Interpolation ist der Druck eingezeichnet (nach WESTPHAL und PEIPER,81).

Daraus ergibt sich auch, daß eine Abkühlung im Bereich von 2o-3o°C eine geringere Durchblutungsänderung auslöst als im Bereich darüber und darunter. Bei starker Abkühlung auf 1o°C führt ALBRECHT (1) den Druckanstieg zusätzlich unabhängig von der Viskosität auf eine Erhöhung des intraglomerulären Drucks mit einer Kompression der peritubulären Kapillaren zurück. Dies soll durch eine Verminderung der Wasserrückresorption mit einem Aufstau des Filtrates in den Harnkanälchen bedingt sein.

III. Durchflußvolumen und intrarenaler Widerstand:

Durchflußvolumen und intrarenaler Widerstand stehen in enger Beziehung (Abb. 16,22). Eine Erhöhung des Minutenvolumens bedingt eine Erhöhung des Druckes und umgekehrt. Je größer der Blutstrom bei einem bestimmten Druck ist, umso besser wird die Niere konserviert (51,52) und umso besser ist die Funktion bei der Perfusion und nach der Reimplantation. ALBRECHT gibt an, daß die isolierte Niere bei 10°C auf eine Änderung des Minutenvolumens mit einer viel größeren Druckänderung reagiert als bei 37°C.

In Übereinstimmung mit unseren Versuchen kann man feststellen:

1. das Verhältnis $\frac{V}{p}$ wird bei Abkühlung kleiner.
2. steigt das Verhältnis $\frac{V}{p}$ über einen gewissen Grenzwert an, so kann der geringe Blutstrom eine genügende Versorgung der Niere nicht mehr gewährleisten.

Es ist also nicht allein das Minutenvolumen für eine gute Nierenfunktion ausschlaggebend, sondern die Beziehung $\frac{V}{p}$.

Als Grenzwert für eine ausreichende Versorgung der Niere mit Blut kann auf Grund unserer Versuche 0,22 ml/min/g bei 80 mm Hg und 15°C gelten (Übersicht 8). Zum Vergleich seien die Literaturwerte angegeben:

HUMPHRIES (53) 0,2 ml/min/g
SEMB (88) 1,19 ml/min/g

Darunter wird die Niere geschädigt (Versuch 8,9,12, 14,20).

Der Grenzwert $\frac{V}{p}$ beträgt demnach

$$\frac{V}{p} = \frac{1}{400} \quad \text{ml/min/g Niere/ mm Hg}$$

In Anlehnung an PRU_{100} beziehen wir auf 100 g Niere:

$$\frac{V}{p} \equiv BRU_{100} = \frac{1}{4}$$

(BRU_{100} = Bloodflow-Renal-Unit/100 g Niere)

Zusammenfassung - Druck und Blutminutenvolumen:

1. Der initiale Druckabfall bei Perfusionsbeginn ist als Anpassungsvorgang an die Bedingungen der Perfusion zu werten. Fehlt er, so ist die Nierenfunktion gestört.
2. Der Druckanstieg bei Abkühlung in Form der S-Kurve ist bedingt durch eine Überlagerung von Viskosität und Vasokonstriktion.
3. Während der Perfusion steigt der Systemdruck durch Einengung des Lumens durch Oedeme an.
4. Der geringste Blutminutenwert, der zur Konservierung der Niere bei 15°C ausreicht, beträgt:

$$BRU_{100} = 1/4$$

b) Physikalische Untersuchungen - Harnproduktion

Bei Untersuchungen an der isolierten Niere nehmen die Untersuchungen der Harnproduktion - Harnmenge und Harnzusammensetzung - wie bei Normothermie einen wesentlichen Bestandteil ein. Zu einer Funktionsdiagnostik der Niere sind sie nahezu unerläßlich.

AA) Urinfluß

I. Mittelwerte bei 15°C:

Es ergibt sich für den Urinfluß bei 15°C eine Schwankungsbreite von o,36 - 1,73 ml/min/loo g (Übersicht 12). Vergleiche mit anderen Autoren sind schwierig, da sie nicht die genaue Benennung angeben. So fehlt bei TELANDER (94) Temperatur und Gewicht: 1,1 - 5,o ml/min. MOYER (73) und MASON (69) arbeiten bei anderen Temperaturen. CASSIE (27) gibt bei 15°C einen Urinfluß von o,5 - 1,o ml/min pro g an. Auch bei diesen Forschern schwanken bei ihren Versuchen unter ähnlichen Bedingungen die Werte stark (5).

Versuch 5,7 und 8 blieben während der ganzen Perfusionszeit anurisch. Als Ursache kann von der Perfusion her gesehen nur die lange ischämische Zeit angegeben werden: die Nieren lagen 2o-26 Minuten bei Normothermie im Operationssaal. Als Folge davon war das Durchstromvolumen gering. Dazu kam es

1. durch die Nierenschädigung durch Ischämie
2. durch Thromben in den Nierenkanälchen, die sich durch die verzögerte Kaltspülung ausbilden konnten.

Für Punkt 2 sprechen unsere Erfahrungen mit Versuch 4: Als die Nieren nach 7 Stunden Perfusion bei Anurie unter hohem Druck durchspült wurden, begann die Harnproduktion spontan. Bei einem solchen "Perfusionszwischenfall" geben wir anschließend 2oo ml 2o %ige Mannitlösung i.v., damit die Nierenkanälchen gut durchspült werden.

II. Druck und Urinfluß:

Die Harnproduktion beginnt bei 15°C bereits bei 5o mm Hg im Gegensatz zu Normothermie (Abb. 26). Mit steigendem Druck nimmt der Urinfluß zu. Bis 15o mm Hg ändert sich die Harnproduktion nur gering. Dann folgt ein steiler Anstieg, der durch Aufhebung intrarenaler Regulationsmechanismen bedingt sein kann.

III. Temperaturänderung:

1. Ergebnisse:

Unsere Versuche zeigen keine eindeutige Beziehung zwischen Harnproduktion und Temperatur. Bei Erwärmung auf Normothermie, ausgehend von 15°C, ist ein Rückgang der Harnproduktion um etwa 3o-5o % des Ausgangswertes von 15°C festzustellen (Abb.27).

2. Literatur:

Auch in der Literatur sind die Angaben different: den größten Urinflow in Hypothermie gibt BICKFORD (17) 1933 an. MOYER (72,73) schreibt,daß der Urinfluß bei Abkühlung auf 26°C um 4o % zunimmt!

Aus den Versuchen von ANDERSEN 1955 (5) ist eine Verringerung der Harnproduktion auf ein Viertel des Ausgangswertes bei Abkühlung auf 28-22°C feststellbar. Das gleiche gibt BERGSTRAND (14) an. Nach CONWAY (zitiert in 5) steigt die Harnproduktion bei Abkühlung zuerst an und fällt dann ab.

3. Diskussion:

Diese unterschiedlichen Angaben werden verständlich, wenn man die verschiedenen Versuchsbedingungen berücksichtigt. Z.B. ist nach BICKFORD (18) bei einer plötzlichen Umstellung von warm auf kalt die Harnproduktion vorübergehend vermindert und umgekehrt. ANDERSEN kühlt ständig ab; Abkühlung auf 22°C und Erwärmung auf 37°C nehmen bei ihm einen Zeitraum von 6 Stunden ein. Dabei hält er den Druck nicht konstant; er sinkt wegen Zentralisation des Kreislaufs ab, im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, wo der Druck bei Abkühlung eindeutig ansteigt. Über den Druckabfall und den damit sinkenden hydrodynamischen Druck wird auch die Harnproduktion weniger. Nach MOYER (73) ist die glomeruläre Filtration verringert, das Urinvolumen bleibt jedoch gleich, bzw. ist gering vermehrt.

Aus diesen Gründen glauben wir, daß sich nur bei Einhaltung folgender Bedingungen eindeutige Verhältnisse ergeben:

a) Untersuchung an der isolierten Niere
b) Konstanter Druck
c) Konstantes Minutenvolumen
d) Genügend große Intervalle nach Temperaturänderung, damit sich die Niere an die neuen Verhältnisse anpassen kann.

Bei den eigenen Versuchen wurden diese Bedingungen soweit wie möglich berücksichtigt.

Die Zunahme der Harnproduktion bei 15°C ergibt sich aus einer Differenz in der Blockierung von tubulärem und glomerulärem System bei Hypothermie, wie sich aus den Elektrolytuntersuchungen ergibt, und wie es für Natrium auch MOYER angibt.

BB) Ausscheidungsfunktion der isolierten Niere

1. Elektrolyt-und Zuckerausscheidung:

a) Bei 15°C ist die Niere in ihrer Funktion stark eingeschränkt. Der Harn ist einem Ultrafiltrat gleich. (68). Die Elektrolyte erscheinen in annähernd der gleichen Konzentration im Serum wie im Harn. Nur Kalium und Glucose werden gering im Harn konzentriert (Abb. 32, 35).

b) Wir haben die Niere erwärmt, um zu klären, ob diese "Lähmung der Tubuli" reversibel ist(für Natrium siehe Abb.28, für Kalium Abb. 33, für Phosphor Abb. 34). Der Quotient Natrium $\frac{\text{Urin}}{\text{Blut}}$ ist bis 2o°C = 1,o2; Blut und Urin enthalten gleich viel Natrium. Bei Erwärmung sinkt er ab: Die Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus und der Austausch von Natrium und Kalium im distalen Tubulus kommt wieder in Gang (Abb. 32).
Die Streuung der Phosphorwerte ist so groß, daß sie keine Folgerungen erlaubt.

c) Bei Hypothermie ist stets Zucker im Urin. (Abb.37) Der Zuckergehalt im Urin wird vom Blutzuckerspiegel und von der Temperatur bestimmt. Bei Normothermie ist auch bei der isolierten Niere kein Zucker mehr im Urin bis zu einem untersuchten Blutzucker von 12o mg %. Je höher der Blutzucker liegt, umso kleiner ist der Quotient $\frac{\text{Urin}}{\text{Blut}}$, umso flacher verläuft die Kurve "relativer Zuckergehalt im Urin - °C" (Abb.37). Die Glomerula scheiden in beiden Fällen unabhängig vom Blutzucker allen Zucker ins Ultrafiltrat aus.

2. Clearance-Untersuchungen:

Die Clearance-Untersuchungen zeigen eine Abhängigkeit vom Harnminutenvolumen und von der Temperatur: Bei Rückgang des Harnvolumens und bei tiefen Temperaturen wird die renale Clearance kleiner. Die Exkretionskraft der Niere läßt nach.

Dies lassen auch die Literaturangaben erkennen:
Nach BICKFORD beträgt bei 15°C die Kreatinin-Clearance 1,3 ml/min (17,18).
Der Normothermiewert der Kreatininclearance beträgt beim Hund (16): 3,62 ± 0,80 ml/min/kg.
Der Normalwert der Harnstoff-N-Clearance beträgt bei Normothermie 10-28 ml/min/1,73 m^2. Bei Berücksichtigung des Nierengewichts errechnet sich für 100 g Niere ein Clearancewert von 6-10 ml/min/100 g als Normalwert.

Mit steigender Temperatur steigt die Harnstoff-N-Clearance an (Abb.38). Bei der isolierten Niere beträgt nach unseren Versuchen der maximale Wert bei 35°C 6,10 ml/min/100 g; dies ist die unterste Grenze der Norm.

Die Inulin-Clearance, die als Maß für das Glomerulumfiltrat gilt, fällt bei Erwärmung ab (Abb. 40,41); aber die Konzentration im Urin steigt bei Erwärmung im Sinne einer quadratischen Funktion an (Abb.42). Diese scheinbare Diskrepanz erklärt sich durch ein unparalleles Verhalten von Tubuli und Glomerula bei Erwärmung: die Wasserrückresorption in den Tubuli beginnt schneller als die verstärkte Diurese der Glomerula.

Pharmakologische Beeinflussung der isolierten Niere

Die Untersuchung der Ausscheidungsfunktion hat gezeigt, daß vor allem die Tubuli durch Hypothermie in ihrer Funktion eingeschränkt werden. Eine genauere Differenzierung erlaubt die pharmakologische Untersuchung.

Adrenolytica, wie Regitin und Hydergin wirken erst ab 20°C. Ab dieser Temperatur resultiert ein Druckabfall. Ebenso wirken Papaverin, Euphyllin und die Hormone erst ab 20°C in ihrer typischen Wirkung. Esidrix und Mannit wirken dagegen schon bei 15°C. Vasodilatatoren haben also bei 20°C nur wenig Effekt; die glatten Muskeln haben ihre Toleranz verloren.

Der unterschiedliche Wirkungsmechanismus erklärt dieses Verhalten: Mannit erzeugt in größeren Dosen eine osmotische Diurese. Auf diesem physikalisch-chemischen Zusammenhang hat die Temperatur wenig Einfluß. Esidrix hemmt die Kohlensäureanhydratase in den Tubuluszellen. Diese Hemmung ist wohl temperaturabhängig; aber die Reaktion kann bei 15°C nicht gänzlich aufgehoben, sondern nur verlangsamt werden. Adrenolytica greifen an den α-Rezeptoren an und hemmen sie ab etwa 20°C.

Mineralocorticoide und Vasopressin sind auf ein intaktes tubuläres System angewiesen und demnach bei 15°C wirkungslos.

Diskussion zu den physiologischen Erkenntnissen:

Die Funktion der Niere, die sich hauptsächlich in Harnproduktion und spezifischer Harnzusammensetzung äussert, besteht aus einer Summe von Einzelvorgängen:

glomeruläre Filtration - tubuläre Sekretion - tubuläre Rückresorption.

Dabei spielen physikalische, chemische und osmotische Faktoren eine Rolle. Änderung oder Ausfall einer Einzelfunktion führt zu Änderung der gesamten Harnproduktion. Diese, in Normothermie gefundenen Erkenntnisse gelten auch in Hypothermie:

1. Die Niere ist abhängig von einer ausreichenden Versorgung mit Blut. Der Grenzwert beträgt

$$BRU_{100_{min.}} = 1/4 \text{ ml/min/100 g/mm Hg}$$

Der Druckabfall bei Erwärmung ist wegen der Beziehung V/p als Messgröße für die Nierenerhaltung als zweckmäßige Reaktion zu bezeichnen. Durch den Druckabfall wird nämlich die Harnbildung verringert bezw. aufgehoben, und der O_2-Verbrauch damit herabgesetzt. Somit kann das für die höhere Temperatur an sich unzureichende Blutminutenvolumen zu einem bedingt ausreichenden werden. Eine sofort eintretende Nierenschädigung wegen Hypoxämie des Gewebes wird somit verhindert.

2. Zur Harnbildung ist eine gewisse Mindestdruckhöhe erforderlich. Sie ist temperaturabhängig und beträgt bei 15°C 50 mm Hg im Gegensatz zu 80 mm Hg in Normothermie. Der Systemdruck selbst hängt ab von der Viskosität der Lösung und dem Zustand der Nierengefäße und Nierenkapillaren - Vasokonstriktion, bzw. Vasodilatation. Somit ist der Druck ebenfalls temperatur-

abhängig und sinkt bei Erwärmung ab in Form einer S-förmigen Kurve, die durch die Überlagerung von Viskositätabfall und Vasokonstriktion zustande kommt (Abb.74).

3. Die Harnbildung wird als physikalisch-chemischer Vorgang durch die Hypothermie beeinflußt:

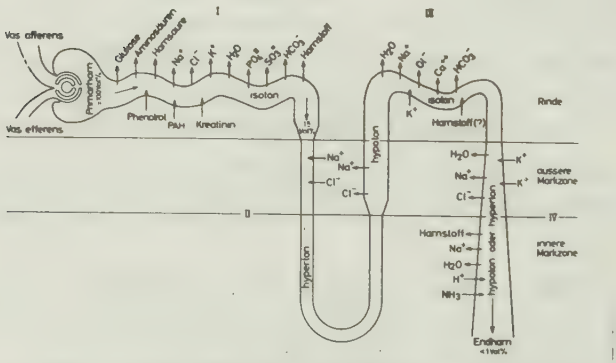
Energie-verbrauchende Prozeße werden gehemmt.

Davon ist das tubuläre System wegen der in ihm stattfindenden aktiven Rückresorption und Sekretion am meisten betroffen. Denn es ist Energie nötig zur individuellen Behandlung der einzelnen Ionen und Moleküle, die bei dieser tiefen Temperatur nicht vorhanden ist (HERBIGER,43):

Die Glucoserückresorption ist aufgehoben (Abb.35,36)

Der Na-K-Austausch im distalen Tubulus ist verhindert (Abb. 28).

Die Wasserrückresorption, vor allem der passive Nachstrom, ist damit verringert.



Schema zur Sekretion, Rückresorption und Rückdiffusion einiger Harnbestandteile im Nephron. I = proximaler Tubulus, II = Henlesche Schleife, III = distaler Tubulus, IV = Sammelrohr

Abb.75: Behandlung des Primärharns in den Tubuli führt bei Normothermie zur Harnkonzentrierung (nach HOFF "Pathophysiologie").

Die Veränderungen des Harns (Abb.75) durch den tubulären Apparat entfallen. Der Harn ist einem Ultrafiltrat gleich, mit gewissen kleinen Einschränkungen, die durch die absolute Temperatur gegeben sind.

4. Diese Verminderung der Wasserrückresorption führt zu einer Steigerung der Harnproduktion auf osmotischer Basis, die wie die Untersuchung mit Mannit zeigt, nicht verhindert wird. Da die Harnproduktionszunahme aber nicht so ausgeprägt ist, wie es dem Ausfall des tubulären Systems entspricht, muß auch die Filtrationsmenge der Glomerula eingeschränkt sein (Abb. 27). Dies beweisen die Clearance-Untersuchungen. Unabhängig von uns weist auch MOYER (73) auf eine Verringerung der glomerulären Filtration hin. Für die Harnproduktion bei Abkühlung ergibt sich der in Abb. 76 dargestellte Zusammenhang.

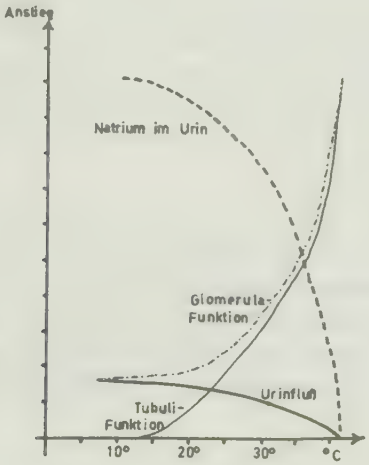


Abb.76: Zusammenhang von tubulärer Funktion und glomerulärer Filtration bei verschiedenen Temperaturen. - Verminderung der Tubulusfunktion - Na-Anstieg im Urin - Urinvermehrung - Einschränkung des Endharnvolumens durch Rückgang der glomerulären Filtration.

5. Daraus folgt, daß die Harnzusammensetzung bei Hypothermie eine andere "physiologische" ist, physiologisch für den an sich pathologischen Zustand der Hypothermie:

$$\text{Zucker} \quad ++$$
$$Na_{Urin} = Na_{Blut}$$
$$K_{Urin} = K_{Blut}$$

6. Von der Funktionsänderung der Glomerula und Tubuli sind auch die renalen Clearances betroffen: sie sind in jedem Fall maximal eingeschränkt (Übersicht 18). Bei Wiedererwärmung bewegen sich die Werte in Richtung Norm, die Clearances steigen an (Abb.1,38,42).
Die in Normothermie geltende Beziehung

PAH = Inulin + Phenolrot

gilt auch in Hypothermie, wie es durch Punkt 3 gefordert wird.

Die Harnstoff-N-Clearance steigt bei Erwärmung schneller an als die anderen Clearances, wie es dem steilen Anstieg der Inulinkonzentration entspricht (Abb.42), die als Maßstab für das Glomerulumfiltrat gilt. Dies spricht ebenfalls für eine stärkere Hemmung der Tubuli bei Hypothermie.

7. Pharmakologische Untersuchungen haben gezeigt, daß die osmotische Diurese auch bei 15°C nicht verhindert ist. Die spezifischen Mechanismen von Corticoiden und Vasopressin sind jedoch erst ab 22°C meßbar auslösbar. Ab etwa 2o°C ist die notwendige Energie vorhanden.

8. Die Erwärmungsversuche zeigen, daß die Hemmung der Tubuli und Glomerula bei Abkühlung auf 15°C reversibel ist, die spezifischen Funktionen sind nicht "abgetötet", sondern "aufs Eis gelegt". Der volle Funktionsrückgewinn kann jedoch mehrere Stunden bis Tage dauern, da spezifische Strukturen neu aufgebaut werden müssen, wie die histologischen Untersuchungen zeigen. Die Funktionsänderungen gehen nicht schlagartig, sondern zeigen kontinuierliche Übergänge, wie die geringe Wasserrückresorption der Tubuli bei 15°C und die damit verbundene Konzentrierung der Glucose im Harn zeigen.

9. Wie in Normothermie die Hypertonie ist in Hypothermie ein ständig erhöhter Druck Zeichen einer Nierenstörung.

   Im selben Sinn ist das Fehlen des initialer Druckabfalls bei Perfusionsbeginn als eine ungenügende Anpassungsreaktion der Niere an die veränderten Bedingungen - Perfusion - zu werten. Hierzu ist auch die überschießende Reaktion der Nieren mit hohem PRU_{100} zu rechnen, wenn der Blutstrom verändert wird.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die Niere ihre physiologische Funktion auch bei Untertemperatur zu wahren sucht. Die Veränderung der Harnproduktion ist demnach als eine physiologische Anpassungsreaktion, letztlich als Folge einer Sparschaltung zu werten.

Übersicht 37: Physiologische Erkenntnisse bei der isolierten Niere

	Druck	Blut-Minutenvolumen	Harnproduktion	Temperatur	Perfusion
Druck	—	V/p groß ⇒ gute Nierenfunktion	Steigt P an, so ist die Harnproduktion vermehrt.	T↑ ⇒ P↓	P↓ Beginn ⇒ Anpassungsreaktion P hoch ⇒ path.
Blut-Minuten-Volumen	Hohe Blutverdünnung ⇒ geringer Druck ⇒ großer Flow	—	Keine Abhängigkeit	Minimum ⇒ 0,2 ml/min/g bei 15°C T↑ ⇒ Flow↑	Je größer der Flow, umso bessere Nierenfunktion und -konservierung
Harn-Produktion	P↑ ⇒ Harn↑ Mindestdruck bei 15°C ⇒ 50 mm Hg	Keine Abhängigkeit	—	T↑ ⇒ Harn↓	—
glomeruläre Funktion	—	—	Die Clearance ist der Harnproduktion proportional.	T↓ ⇒ spezifische Funktionen entfallen.	—
Tubuläre Funktion	—	—	Die Clearance ist bis 5 ml Harn/min der Harnproduktion proportional.	Bei 15°C ⇒ Tubuli reversibel gelähmt. Harn = Ultrafiltrat	—
Pharmakologische Beeinflussung	Papaverin und Isidrix senken den Druck auch bei 15°C.	—	Die Diurese steigt unter Isidrix an.	ab 20°C sind spezifische Wirkungen (Hormone) auslösbar	Die isolierte Niere zeigt bei Normothermie normale Funktion.

III B 2) Beziehung zwischen Fermentaktivität und funktionellem Befund

Die Analyse der Enzymaktivität bei klinischen Zuständen ist aus der modernen Diagnostik nicht mehr wegzudenken (313,314). Durch Kombination von verschiedenen Enzymwerten kann man krankheitsspezifische Aussagen machen. Enzyme treten dann aus dem Zellinneren ins Plasma über, wenn die biologische Oxydation gehemmt ist (BRUNS, 23). Herz und Leber haben einen hohen Gehalt an Fermenten (64). Auch die Niere hat vor allem in den Tubulusepithelien spezifische Enzyme (BERGMANN 12). Sie nimmt unter allen Organen, die enzymreich sind, eine Sonderstellung ein, da sie die Enzyme in zwei getrennte Medien - Blut und Harn - abgeben kann.

Aus diesem Grund wird über verschiedene Untersuchungen und Ergebnisse in der Literatur berichtet.

1. Literatur:

Schon mehrfach wurde auf die Beziehung von Nierenschaden und Enzymaktivität hingewiesen (3,11,1o,2o, 69,84,98). Z.B. sollen nach MASON (69) bis zu 2o % des Gesamtgehalts an GOT verloren gehen können.

Solange man nur die Serumenzyme untersuchte, konnte man keine echte Beziehung zwischen Enzymwert und Nierenschaden entdecken (WEISSMANN 1959,1oo). Als man auch die Urinenzyme einbezog, wandelte sich das Bild. Man nimmt heute allgemein an, daß die Enzyme SLDH und SGOT die Niere nicht passieren können (4). Die Enzyme können also nur aus den Tubuluszellen in den Harn gekommen sein. Erhöhte Urinaktivität spricht daher für eine Zellzerstörung in der Niere, vor allem in den Tubuli (11,84).

1965 schreibt TRUSS, daß eine weitgehende Übereinstimmung bestehe zwischen histologischem, funktionellem und fermentchemischem Bild (98).

Wir haben die Enzyme untersucht

a) weil uns die isolierte Niere erlaubt, ohne Störung durch andere Organe zu beobachten. Die Hämolyse kann man nach GERLACH an einem Anstieg des Quotienten LDH/GOT feststellen und bei der Bewertung berücksichtigen; auch die Paralleluntersuchung von Enzym und Hämolyse-Hb eignet sich dazu.

b) Weil wir der Ansicht waren, die Bestimmung der Enzyme eigne sich als Überwachsungsmöglichkeit für die isolierte Niere bei der Konservierung zur Transplantation.

2. Ergebnisse:

a) Bei Hypoxie steigen die Enzyme GOT und LDH an.

b) Blut und Harnenzyme laufen nicht parallel.

c) Bei schlechter Nierenfunktion ist U-GOT größer als S-GOT (Versuch 9,14,17 in Abb.49,56,57).

3. Besprechung:

a) Aus den Versuchen 1o,12,18,2o, am besten aus Versuch 19 ergibt sich ein "normales" Verhalten der GOT bei der isolierten Nierenperfusion.

SGOT ist unter 1o m.U. zu Beginn
UGOT ist zu Beginn größer als SGOT,
was wir auf die Ischämie während der Nierenexstirpation zurückführen.
Beim weiteren Verlauf ist 12 m.U. SGOT UGOT

Nach HERFARTH (44) steigen die Enzyme bei Hypothermie nicht an. Erst bei 10°C ist eine geringe Erhöhung feststellbar. Aus diesem Grund, auf Grund der Versuchsergebnisse und veranlaßt durch die histologischen Untersuchungen glauben wir, daß eine Erhöhung von SGOT erst ab 12 m.U./ml unter den besprochenen Bedingungen pathologisch ist. UGOT ist in jedem Fall pathologisch.

b) Steiler Anstieg und fortlaufend hoher Wert der GOT (> 25 m.U.) sprechen für einen akuten Zellzerfall in der Niere (7).

Steigen SGOT und UGOT an, so liegt eine allgemeine Nierenschädigung vor, meist durch Hypoxie bei geringem Blutstrom (Versuch 9,11,12). In der Regel ist in einem solchen Fall SGOT weiterhin grösser als UGOT.

Steigt jedoch UGOT allein an, sodaß das normale Verhältnis umgekehrt wird und

S-GOT U-GOT

wird - Versuch 12, 14,18,2o -, so ist vor allem das tubuläre System betroffen, wie der Befund der tubulären Nekrose später beweist.

Da der Harn bei Hypothermie ein Ultrafiltrat ist, müßte SGOT ungefähr so groß sein wie UGOT; bei einem Anstieg von SGOT müßte auch UGOT ansteigen. Da dies nicht der Fall ist, kann die UGOT nicht aus dem Serum stammen. Zudem wäre es unter den angegebenen Versuchsbedingungen unverständlich, wie die UGOT so hoch konzentriert werden sollte.

c) Die Lactatdehydrogenase zeigt das gleiche Verhalten wie die GOT:
U-LDH steigt unabhängig von S-LDH (Abb.64). Die S-LDH-Werte sind für einen Nierenschaden jedoch nicht spezifisch; sie steigen bei Hämolyse stark an (Übersicht 32), da die Leukozyten einen hohen Gehalt an LDH haben.

Zur Kontrolle der Nierenfunktion eignen sich also besonders gut U-GOT und U-LDH. Die U-GOT steigt schon bei geringen Schäden an, selbst wenn die S-GOT noch normal ist.

Wir neigen der Ansicht zu, daß die U-GOT eine Schädigung des sehr empfindlichen Tubulusapparates anzeigt, während eine erhöhte S-GOT mehr auf einem diffusen Schaden der gesamten Niere hinweist.

III B 3) Histologische Untersuchungen

Um für die funktionellen Befunde ein Substrat zu finden, wurden die Untersuchungen zur "Konservierung von Kadavernieren" durch histologische Untersuchungen ergänzt. Dabei kommt den nicht-transplantierten Nieren eine besondere Bedeutung zu, da Veränderungen, die durch die Reimplantation wie Anaemie oder haemorrhagische Infarzierungen bedingt sein könnten, wegfallen. Dabei müssen pathologische Veränderungen der Nieren, die bereits vor Versuchsbeginn bestanden haben, von den durch die Perfusion erzeugten abgegrenzt werden.

a) Befunde (Übersicht 33):

Auffällig sind die im Gegensatz zu den Tubuli geringen Veränderungen an den Glomerula.(Übersicht 33) (53,83,29). Nur zweimal beobachteten wir ein geschwollenes Gefäßknäuel mit ödematöser Verbreiterung des Interstitiums und Schlingenverklebungen. In einem Fall waren die Glomerulumgefäßknäuel prall mit Erythrozyten ausgefüllt. Ein ähnliches histologisches Bild bietet das akute Stadium einer Glomerulonephritis. Da die beiden Nieren mit diesen Veränderungen vom gleichen Hund stammen, und die eine der beiden Nieren nur 5 Minuten perfundiert worden war, da weiterhin bei anderen Nieren gleichartige Veränderungen nichts mehr beobachtet werden konnten, sind diese Glomerulumveränderungen nicht mehr auf die Perfusion zurückzuführen.

Die Tubuli zeigen dagegen erhebliche Veränderungen: Die Tubuluslichtungen sind weit, die Epithelien abgeflacht. Vereinzelt sieht man abgeschilferte Tubulusepi-

thelien mit Kernpykmosen (Versuch 17). Mehrmals waren bandartige Tubulusepithelnekrosen nachweisbar (Versuch 1,8,9).

b) Diskussion:

Setzt man diese Veränderungen in Beziehung zu den hämodynamischen, physiologischen und enzymatischen Untersuchungen, so zeigt sich, abgesehen von massiven morphologischen Veränderungen (z.B. Nekrosen), eine erhebliche Deskrepanz. Allerdings dauert es längere Zeit bis sich ein Nierenschaden lichtoptisch manifestiert. Für die Transplantation ist es von Bedeutung, ob die gestöre Hämodynamik und die erhöhte U-GOT einen irreversiblen Nierenschaden anzeigen, der sich erst nach Tagen histologisch nachweisen läßt, oder ob der Schaden reversibel ist und es wieder zu einer normalen Nierenfunktion kommt.

Aus früheren Untersuchungen wissen wir, daß die Tubulusfunktion bei Abkühlung stark reduziert ist. Unter diesem Blickwinkel kann die vermehrte Eiweißpermeabilität im Gegensatz zur normalen Niere in situ nicht unbedingt als pathologischer Befund gewertet werden. Man hat lange Zeit angenommen, daß die Glomerula für Eiweiß undurchlässig sind. SMITH (1951) gibt jedoch an (81), daß die Glomerula täglich 35-5o g Eiweiß ausscheiden,das bis auf Spuren in den Hauptstückepithelien rückresorbiert wird. Normalerweise ist dieser physiologische Vorgang morphologisch nicht faßbar. Erst die Hypothermie mit Hemmung der Tubulusfunktion bedingt eine Störung dieser Eiweiß-Rückresorption, sodaß der Vorgang mit histologischen Methoden nachgewiesen werden kann. Gleichzeitig zeigt die erhöhte Eiweißper-

meabilität, daß auch die Funktion der Glomerula durch Hypothermie verändert wird und sie vermehrt Eiweiß durchtreten lassen. Somit ist die an sich pathologische Eiweißausscheidung ebenso wie die Zuckerausscheidung bei Hypothermie quasi als "physiologischer" Vorgang aufzufassen, der bei Wiederanstieg der Temperatur in kurzer Zeit reversibel ist. Die Eiweißausscheidung geht in Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen auch bei der klinischen Transplantation wieder zurück.

Die Abflachung der Tubulusepithelien und eine weite Lichtung sind nach BOHLE (21) Zeichen eines akuten Nierenversagens. Beide Befunde sind nur bei nicht-transplantierten Nieren zu beobachten bzw. bei solchen Nieren, die nur kurzfristig (2-6 Stunden) transplantiert waren. Wir werten daher diese Abflachung als morphologischen Ausdruck der Tubulushemmung. Mit der Reanastomosierung und der folgenden Erwärmung wird die Tubuluszelle wieder funktionsfähig (Abb.34,37,42-44); mit einer gewissen Verzögerung geht auch die Epithelabflachung wieder zurück. Weite Lichtung, Epithelabflachung der Tubuli und hyaline Kugeln sind somit als histologischer Ausdruck des gedämpften Stoffwechsels bei Hypothermie zu deuten und bei Erwärmung reversibel.

ALBRECHT (1) sieht die Ursache der weiten Tubuluslichtungen in einem mechanischen Faktor: " Durch Abkühlung tritt eine Blockierung der aktiven Tubulusfunktionen und damit eine Minderung der Wasserrückresorption auf, die zu einem Aufstau des Filtrates in den Harnkanälchen führt... Dies führt zu einer Volumenzunahme" , der die Tubuli nicht gewachsen sind. Die Lichtungen werden weit. Dies läßt sich mit unseren Beobachtungen wie folgt in Einklang bringen:

Funktionelle Tubulushemmung - vermehrter Harnfluß - Ausweitung der Tubuli auf mechanischem Weg - Abflachung der Tubulusepithelien durch mechanischen Druck von außen und zellinterne Funktionsreduktion.

c) Bei den Nieren 17 und 18 (Verfettung) und 1,8,9,17 (Nekrosen) ist in Übereinstimmung mit dem histologischen Befund durch die Funktionsproben eine Funktions. einschränkung nachweisbar (Übersicht 38).

Versuch Nr.	Histologisches Bild	Geringer Flow	Anürie	Druckanstieg	GOT	Hypoxie
1	Nekrosen	+	-	+	-	-
8	Nekrosen	++	+	+	SGOT ++	-
9	Nekrosen	++			UGOT SGOT	-
1o	-	-	-	-	normal	-
11	-	-	-	-	normal	-
13	-	-	-	-	normal	-
14	-	-	-	-	normal	-
17	Kernpyknosen Verfettung	+	(+)		UGOT SGOT	+
18	Verfettung	-	-	-	UGOT SGOT	+
19	-	-	-	-	normal	-

Übersicht 38: Zusammenhang zwischen histologischem Bild und Funktionsproben der Nieren. Man erkennt, wie ein pathologisches Bild sich in einer pathologischen Enzymreaktion ausdrückt.

Die Verfettung, die nur bei Versuch 17 und 18 gefunden wurde, führen wir auf die Hypoxie zurück, die bei diesen Versuchen bei Erwärmung kurzfristig auftrat (SANDRITTER-SCHORN). Aus Übersicht 38 erkennt man, daß schwere histologische Veränderungen in der Niere sich in einen geringen Blutstrom, Druckanstieg und UGOT-Anstieg zeigen. Nieren ohne Nekrosen zeigen normale Funktioneproben und normale Enzymverhältnisse. Bei Versuch 2o glauben wir, daß die erhöhte UGOT, die bei Perfusionsende gemessen wurde, einen Nierenschaden anzeigt, der sich noch nicht morphologisch manifestiert hat. (ENGLHARDT,32).

Es besteht also ein engerer Zusammenhang zwischen der gestörten Funktion und dem histologischen Bild, wie für seine Nierenversuche bei Hypothermie auch A.HOFFMANN (49) angibt.

Wenn eine hämodynamische Funktionsprobe,
Clearance-Untersuchung,
oder UGOT
pathologisch ausfällt, ist die Nierenfunktion gestört. Eine solche Niere ist für eine Transplantation ungeeignet.

Zusammenfassend ergaben alle diese Untersuchungen an der isolierten Niere also, daß die isolierte Niere in Normothermie normale Funktionen zeigt. Sie läßt sich wie ein Organ in situ auch durch Pharmaca beeinflussen. Kühlt man das Organ aber ab, so werden die Funktionen gelähmt. Da die Niere aus zwei verschieden stoffwechselaktiven Zellen, Glomerula und Tubuli, besteht, wird die Ausscheidung der Niere davon bestimmt werden, wie und bei welcher Temperatur die verschiedenen Zellen ihre Funktion einstellen. Da die Tubuli hohe Energie benötigen, wird bei Abkühlung der isolierten Niere zuerst die Konzentrierfähigkeit ausfallen; es fehlt die Wasserrückresorption: der Harn entspricht einem Ultrafiltrat. Die Abweichung bei Zucker und Kalium haben wir besprochen. Bis etwa 20°C kann die Niere noch auf medikamentöse Einflüsse reagieren, wenn auch oft nur abgeschwächt. Bei 15°F ist das tubuläre System praktisch ausgeschaltet. BICKFORD schreibt, daß selbst bei weiterer Abkühlung bis zu etwa 5°C sich nur mehr wenig ändert. Dafür sprechen auch unsere Kurven (Abb.43). Erst wenn das Organ eingefroren ist, sind sämtliche Funktionen aufgehoben, zumindest nicht mehr mit den normalen Methoden prüfbar. Jeder Blutstrom durch die Niere ist unmöglich.

Nierenperfusion und Transplantation:

a) So ergibt sich, daß 15°C eine günstige Temperatur zur "Kaltkonservierung" von isolierten Nieren ist: Das energie-verbrauchende Tubulussystem ist reversibel gelähmt: der O_2-Verbrauch beträgt nur mehr 5 % des Ausgangswertes. Die Niere produziert weiterhin Harn und kann somit gut überwacht werden.

b) Diese Überwachung birgt den erheblichen Vorteil in

sich, die Nieren vor der Transplantation in ihrer Funktion prüfen zu können. Es ergeben sich die in Übersicht 39 zusammengestellten Kriterien.

Gute Nierenfunktion			Schlechte Nierenfunktion
o,22	<	Blutstrom	< o,22
o,1o	<	Urinfluß	< o,1o
2,o	>	Druck - PRU 1oo	> 2,o
Abfall		Druck bei Perfusionsbeginn	Anstieg
1,2o	<	H'stoff- N-Clearance	< 1,2
1,5o	<	Kreatinin-Cl.	< 1,5
3,5o	<	Inulin-Cl.	< 3,5
3,oo	<	PAH-Cl.	< 3,o
12 m.U.	>	SGOT > UGOT	SGOT < UGOT > 12 m.U.

+ Ansprechbarkeit auf Esidrix

Übersicht 39: Kriterien für gute und schlechte Nierenfunktion. -
Blutstrom in ml/min/g
Urin in ml/min/1oo g
Clearance in ml/min/1oo g

Sie gliedern sich in 4 Unterabteilungen, die je nach der zur Verfügung stehenden Zeit nacheinander untersucht werden können:

1. Die hämodynamischen Untersuchungen sind ohne jede klinische Analyse möglich. Sie erlauben eine sehr gute Diagnostik; denn die Niere ist sehr von hämodynamischen Faktoren abhängig. Eine einzige pathologische Funktion allein genügt noch nicht, um eine Niere von der Transplantation auszuschließen; es muß jedoch eine genaue Untersuchung einsetzen.

2. Die Transaminasen sollten in jedem Fall kontinuierlich jede Stunde beobachtet werden. Ein akuter Schaden läßt sich so bei Beachtung der angegebenen Kriterien ausschließen.

3. Von den Clearance-Untersuchungen haben Inulin und PAH mehr wissen schaftliches Interesse. Für die klinische Beobachtung genügen in jedem Fall Harnstoff und Kreatinin.

4. Die pharmakologische Prüfung birgt gewisse Schwierigkeiten in sich. In jedem Fall sind die osmotische Diurese durch Mannit und eine Diurese nach Esidrix auslösbar. Tritt auf die Applikation von Esidrix keine Drucksenkung, die sofort beobachtet werden kann, ein, so darf die Niere nicht transplantiert werden. In einem solchen Fall sprechen aber stets auch andere Gründe gegen eine Transplantation. Ein pharmakologischer Test ist also zur Sicherheit gut anwendbar. Hormonelle Beeinflussung scheidet aus den dargelegten Gründen aus.

Die Auswertung dieser Untersuchungen erlaubt es, die Entscheidung zu treffen, die Niere kann transplantiert werden, oder sie darf nicht transplantiert werden. Wird die Transplantation in einem positiven Fall regelrecht durchgeführt, bleiben die Nieren bei Funktion, wie ein i.v.-Pyelogramm aus unserer Versuchsreihe (Abb.77) zeigt.

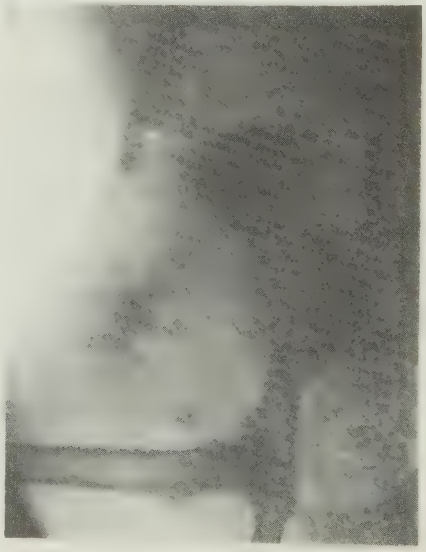


Abb.77: i.v.-Pyelogramm 7 Minuten nach Applikation von 1o ml Urographin.

Zusammenfassung

1. Hauptproblem von Seiten der Chirurgie ist bei der Organtransplantation abgesehen von der immunologischen Schranke die Konservierung von Kadaverorganen. Wir halten die isolierte Nierenperfusion für eine optimale Lösung.

2. Zur isolierten Nierenperfusion bei Hypothermie wurde eine Maschine mit Pumpe, Oxygenator, Filter und Kühlanlage gebaut.

3. Es empfiehlt sich, sofort nach Entnahme der Niere eine Kaltspülung der Niere mit Ringerlösung, der eine geringe Menge Mannit beigefügt ist, zur Abkühlung der Niere und zur Verhinderung von intravasaler Thrombenbildung durchzuführen.

4. Die Perfusionslösung soll aus Blut, verdünnt mit Plasmaexpandern bestehen, damit der Druckanstieg wegen Oedembildung während der Perfusion herabgesetzt wird. Als Infektionsprophylaxe wurden 1o Mega Penicillin zugesetzt.

5. Das freie Hb im Plasma steigt während der Perfusion unter den besprochenen Bedingungen auf keine toxischen Werte an.

6. Ausgangsdruck bei Perfusion ist 8o mm Hg. Bei guter Nierenfunktion fällt der PRU_{1oo} ab und erreicht erst nach 18 Perfusionsstunden wieder den Ausgangswert. Bei Erwärmung sinkt der Druck ab. Der Druckabfall ist durch die sinkende Viskosität bei Erwärmung bedingt. Der Druckabfall bei Erwärmung ist wegen der Beziehung V/p als zweckmäßige Reaktion zu bezeichnen, da er die Harnbildung verringert oder verhindert und somit einer Schädigung wegen zu geringen Blutminutenvolumens vorbeugt.

7. Druck und Blutminutenvolumen sind einander direkt proportional. Als Mindestblutminutenvolumen gilt: $BRU_{100} = 1/4$.

8. Bei 15°C beträgt der Urinfluß o,36 - 1,73 ml/min/loo g bei 8o mm Hg. Bei Drucksteigerung steigt der Urinfluß an, bei Abkühlung wird die Harnproduktion etwas mehr. Da die Zusammensetzung des Harns bei 15°C einem Ultrafiltrat entspricht, ist die Natrium- und Glucoseausscheidung erhöht. Das tubuläre System wird durch Hypothermie reversibel gehemmt, in geringem Maße auch die Glomerula (Abb. 76).

9. In Hypothermie ist die Harnzusammensetzung eine andere "physiologische" als die in Normothermie.

lo. Die renalen Chlearances sind entsprechend "der Sparschaltung" der Niere ebenfalls vermindert. Das Verhältnis von PAH zu Phenolrot und Inulin bleibt jedoch gewahrt. Die Harnstoff-N-Clearance kehrt schneller zur Norm zurück als die anderen Clearance-Untersuchungen.

11. Spezifische pharmakologische Beeinflussung ist erst ab 2o°C möglich, da die Mitwirkung der bei 15°C gelähmten Tubuli erforderlich ist.

12. Ein ständig erhöhter Druck entspricht dem Befund der Hypertonie und ist demnach pathologisch.

13. Die Untersuchung der Fermentaktivität erlaubt eine gute Diagnostik. Als Maßstab für ein normales Verhalten kann gelten:

    12 m.U. > SGOT > UGOT

    Enzyme im Urin stammen aus Nekrosen des tubulären Systems.

14. Histologische Untersuchungen legen die Vermutung nahe, daß Epithelabflachung der Tubuli und weites Tubuluslumen Ausdruck des durch Hypothermie gedämpften Stoffwechsels sind. Sie sind wie die transplantierten Nieren zeigen, reversibel. Irreversible Schäden - Nekrosen - finden ihre Entsprechung in hämodynamischen und enzymatischen Störungen.

15. Bei Beachtung der angegebenen Kriterien läßt sich die Entscheidung treffen, ob eine Niere transplantiert werden kann oder nicht.

Verzeichnig der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BRU_{100}	Blood - Flow - Renal - $Unit_{100}$
DPN	Diphosphor - pyridin - nucleotid
Hb	Hämoglobin
H'stoff-N	Harnstoffstickstoff
HLM	Herzlungenmaschine
p	Druck
PAH	para - Aminohippursäure
PRU_{100}	Pressure - Renal - $Unit_{100}$
S-GOT	Serum -glutamat - oxalacetat - transaminase
U-GOT	Urin - glutamat - oxalacetat -transaminase
S-LDH	Serum- lactat - dehydrogenase
U-LDH	Urin - lactat - dehydrogenase
T	Temperatur
V	Volumen
$V_1 - V_{20}$	Versuch 1-20

Literaturverzeichnis

1) ALBRECHT,K.-F.: Hämodynamik der Niere bei extrakorporaler Zirkulation in Normothermie und Hypothermit um 10°C. Brun's Beiträge f.klin.Chir.206:123,1963

2) ALLGÖWER,M.P Organtransplantation Ärztl.Fortbildung 16:9o,1966

3) AMELUNG,D.: Fermentdiagnostik interner Erkrankungen Georg Thieme Verlag,Stuttgart 1964

4) AMELUNG,D. H.D.HORN, E.SCHRÖDER: Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Frage der Ferment-Elimination aus dem Serum Klin.Wschr. 36:963,1958

5) ANDERSEN,M., K.C.NIELSEN: Studies on the renal function under experimental hypothermy in rabbits Act.Med.Scand.151:191,1955

6) BARKIN,M., S.KATZ, J.D.ALOISIO, W.K.KERR: Normothermic perfusion of the isolated dog's kidney on a pump oxygenator system Surg.Gyn.Obstet.117:161,1963

7) BARKIN,M., W.KERR: An aspect of the vascular role in the etiology of acute tubular necrosis Surg.Gyn.Obstet.116:673,1963

8) BARTELS,H., F.BÜCHERL, C.W.HERTZ, C.RODEWALD, M.SCHWAB: Lungenfunktionsprüfungen-Methoden und Beispiele klinischer Anwendung Berlin 1959

9) BARTHELMAI,W., R.CZOK: Enzymatische Bestimmungen der Glucose in Blut, Liquor und Harn Klin.Wschr.4o:585,1962

1o) BERGMANN,H., S.ESTRICH, F.SCHELER, M.SCHMIDT: Die Leucin-Aminopeptidase im Harn, ein "nierenspezifisches" Enzym ? Ärztl.Lab.9:255,1963

11) BERGMANN,H., F.SCHELER: Der Nachweis tubulärer Funktionsstörungen der Niere durch Bestimmung der Aminopeptidase-Aktivität im Harn Klin.Wschr.42:275,1964

12) BERGMANN,H., F.SCHELER: Möglichkeiten und Grenzen der Fermentdiagnostik im Harn Klin.Wschr.43:6o,1965

13) BERGMEYER,H.-U.: Grundlagen der enzymatischen Analyse "Methoden der enzymatischen Analyse" Verlag Chemie,GmbH,Weinheim/Bergstr. 1962

14) BERGSTRAND,A., G.STERKY: Renal function in hypothermia Act.Physiol.Scand.31:13,1954

15) BERNSTEIN,L., A.CASTANEDA, P.L.BLACKSHEAR, R.VARCO: Prolonged mechanical circulatory support: Analysis of certain physical and physiologic considerations Surg.57:1o3,1965

16) BETTGE,S., H.KREKEL: Vergleichende Untersuchungen der Inulinsowie der exogenen und endogenen Kreatinin-Clearance zur Bestimmung des Glomerulus-Filtrates beim Hund. Ärztl.Forsch.18:568,1964

17) BICKFORD,R.G., F.R.WINTON: The influence of temperature on the isolated mammalian kidney J.of Physiol.78,1933 Proceedings of the Physiol.p.14

18) BICKFORD,R.G., F.R.WINTON: The influence of temperature on the isolated kidney of the dog J.Physiol.89:198,1937

19) BOGARDUS,G., R.J.SCHLOSSER: The influence of temperature upon ischaemic renal damage Surg.39:97o,1956

2o) BOGATZKI,M.: Proteinurie und Fermenturie bei experimenteller kompensatorischer Nierenhypertrophie und experimentellem renalem Hochdruck Fortsch.Med.83:859,1965

21) BOHLE,A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens Verh.d.deutsch.Gesellschaft f.Path. 49.Tagung:54,1965

22) BROSIG,E., Klinische Probleme der Nierentransplantation beim Menschen Urologe 4:1,1965

23) BRUNS,F.H., E.BROSSWITZ, H.DENNEMANN, H.D.HORN, E.NOLTMANN: Studien über die Ursachen des Enzymverlustes der geschädigten Zelle Klin.Wschr.39:342,1961

24) CALNE,Y., D.E.PEGG, J.PRYSE-DAVIES, F.L.BROWN: Renal preservation by ice-cooling Brit.med.J.2(5358):651,1963

25) CALNE,R.Y.: Ipotermia sperimentale del rene Min.med. 56:192o,1965

26) CALNE,R.Y: Technical Aspects of Cadaveric Renal Transplantation Brit.J.Urol.37:274,1965

27) CASSIE,G.F., N.P.COUCH, G.J.DAMMIN, J.E.MURRAY Normothermic perfusion and reimplantation pf the excised dog kidney Surg.Gyn.Obstet.1o9:721,1959

28) CLEVELAND,R.J.
H.M.LEE,
G.R.PROUT,
D.M.HUME
Preservation of the cadaver kidney for renal transplantation in man.
Surg-Gyn.Obstet.119:991,1964

29) CRESCENSI,A.A.
P.C.HOFSTRA,
K.C.CZE,
B.H.Foster,
C.L.CLAFF,
T.COOPER
Development of a simplified disposable membrane oxygenator
Surg-Forum 1o:61o,1959

3o) EBERT,P.A.
L.I.GREENFIELD,
J.W.GILBERT,
A.G.MORROW
Physiologic changer accompanying profound hypothermia
Surg.Gyn.Obstet.113:138,1961

31) EGGLETON,M.G.
J.R.Pappenheimer
F.R.WINTON
The mechanism of dilution diuresis in the isolated kidney and the anaesthetized dog
1.of Physiol.98:33o,194o

32) ENGLHARDT,A.
Mechanismus des Enzymaustritts aus Körperzellen und Geweben.
Med.Klin.36:14o9,1966

33) ESMOND,W.
S.ATTAR,
B.BAKER,
I.CHYBA,
A.D.DEMETRIADES,
R.A.COWLEY,
An improved 36o° single roller spring loaded blood.
Tr.Soc.Artif.int.Organ 7:167,1961

34) FIGDOR,P.P.
Zur Verwendung von Mannit bei Transfusionszwischen fällen
Wien.Klin.Wschr.77:32o,1965

35) FINK,E.W.
Haemoglobin
J.Biol.Chem.146:171,1942

36) GENTSCH,T.O.
R.K.BOPP,
E.H.SIEGEL,
M.CEV,
W.L.GLENN
Experimental an Clinical use of a membrane oxygenator
Surg.47:3o1,196o

37) GERLACH,U.
H.LOSSE,
C.G.SCHMIDT
Beitrag zur Erkennung intravasaler Hämolysen als Ursache für das akute Nierenversagen
Klin.Wschr.39:135,1961

38) GOODWIN,W.E.
M.M.MIMS,
J.J.KAUFMAN
Human renal transplantation III
Technical problems encountered in six cases of kidney homotransplantation
J.of Urol.89:349,1963

39) GROTH,C.G.
The effect of infused albumin and rheomacrodex on factors governing the flow properties of the human blood
Acta Chir.Scand.131:275,1966

4o) GROTH,C.G.
B.LÖFSTRÖM
The effect of infused high and low molecular weight dextrans on the tissue oxygentension
Acta Chir.Scand.131:275,1966

41) HAMBURGER,J.
J.VAYSSE,
J.CROSNIER,
J.AUBERT,
C.M.LALANNE,
J.HOPPER
Renal homotransplantation in man after radiation of the recipient
Amer.J.Med.32:854,1962

42) HANSSON,L.O.
The influence of thrombocyte aggregation on renal circulation
Acta Chir.Scand.Suppl. 345

43) HERBIGER,W.
Niere und Mineralhaushalt
Med.Klin.6o:11o5,1965

44) HERFARTH,Ch.
E.SCHMIDT,
F.W.SCHMIDT
Zum Verhalten von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels bei unterschiedlicher Oxygenierung in Normo- und Hypothermie bei der isolierten Perfusion der Leber (Ratte)
Langenbeck's Arch.Klin.Chir.3o4:79o 1963

45) HESS,B.
S.WALTER
Über das Protein der Lactatdehydrogenase im menschlichen Serum und Gewebe
Klin.Wschr.38:1o8o,196o

46) HESS,B.
S.WALTER
Bedeutung der Serumenzyme
Dtsch.Med.J.13:683,1962

47) HOTTGES,C.V.
D.E.PICKERING,
J.E.MURRAY,
W.E.GOODWIN
Kidney transplant between identica cal twins
J.of Urology 89:115,1963

48) HOFF,F.
Klinische Physiologie und Pathologie
Stuttgart 1962

49) HOFFMANN,A.
C.BURGER,
L.PERSKY
Extrakorporeal renal storage
Invest.Urol.2:567,1965

5o) HUME,D.M.
J.M.MAGEE,
H.M.KAUFFMANN,
M.S.RITTENBURG
G.R.PROUT
Renal homotransplantation in man in modified recipiens
Am.of Surg. 158:6o8,1963

51) HUMPHRIES,A.L.
R.RUSSELL,
J.OSTAFIN,
S.M.GOODRICH
W.H.MORETZ
Successful reimplantation of dog kidney after 24 hour storage
Surg.Forum 13:38o,1962

52) HUMPHRIES,A.L.
R.RUSSELL,
J.OSTAFIN,
S.GOODRICH,
W.H.MOØRETZ
Successful reimplantation of canine kidney after 24 hour storage
Surg.54:136,1963

53) HUMPHRIES,A.L.
R.RUSSELL,
P.E.CHRISTOPHER
S.M.GOODRICH,
L.M.STODDARD
W.H.MORETZ
Successful reimplantation of 24 hour stored kidney to nephrectomized dogs
Sixt.Intern.Transplantation Conf. 12o:496,1964

54) KARMEN,A.
F.WROBLEWSKI,
J.S.LA DOUE
Transaminase activity in human blood
J.Clin.Invest.34:126,1955

55) KERR,K.W.
V.N.KYLE,
A.G.KERESTECI
C.A.SMYTHE
Renal hypothermia
J.of Urol.34:236,196o

56) KISER,J.C.
H.H.FARLEY,
G.F.MUELLER,
C.J.STROBEL
C.R.HITCHCOCK
Successful renal autografts in the dog after seven hour selective kidney refrigeration
Surg.Forum 11/26,196o

57) KOLFF,W.J.
Hämodialyse und Nierentransplantation
Münch.Med.Wschr. 1o7:17o2,1965

58) KUCHINSKY,G.
H.LÜLLMANN
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Stuttgart 1964

59) LAPCHINSKY,A.G.
Recent results of experimental transplantation of reserved limbs and kidney and possible use of this technique in Clinical practice
Ann.of New York Acad.of Scien.87,539, 196o

6o) LEPLEY,D.
C.J.MANI,
E.H.ELLISON,
A study using low molecular wight dextran to prevent infarction
J.of Surg.Research 1/2:4o3,1961/2

61) LEUTSCHAFT,R.
F.FLESCH
Hämatologische Probleme bei extrakorporaler Perfusion mit verdünntem Eigen blut
Bibl.Haemat.2o:193,1965

62) LEUTSCHAFT,R.
F.GALL,
R.FLESCH,
H.ULMER
Hämolyseprobleme und hämostase bei extrakorporaler Perfusion nach der Eigen blutverdünnungsmethode
Langenbeck's Arch.klin.Chir.3o8,635, 1964

63)LEXER,
Die freien Transplantationen
Teil I,Stuttgart 1919-1924

64) LINDNER,H.
Die praktische Bedeutung der Serumtransaminasebestimmung bei Erkrankungen der Leber und der Gallenwege
Dtsch.med.J.12:1,1961

65) LÖSEL,H.
Beeinflussung des Blutdrucks bei der essentiellen Hypertonie mit Reomacrodex lo %
Med.Welt 1919,1965

66) MANAX,W.G.
J.H.BLOCH,
F.LARGIADER,
G.W.LYONS,
Z.EYAL,
E.C.LILLEHEI
Organ Perfusion before transplantation with particular referenee to the kidney
Surg.57:528,1965

67) MARCHIORO,T.L.
R.T.HUNTLEY,
W.R.WADDELL
T.E.STARZEL
Extracorporeal perfusion for optaining post mortem homografts
Surg.54:9oo,1963

68) MARX,T.J.
B.R.BALDWIN,
D.R.MILLER
Factors influencing oxygen uptake by blood in membrane oxygenators
Ann.of Surg.156:2o4,1962

69) MASON,E.E.
J.W.WARD,
C.DIERKS
Ischaemia, p_H and renal damage
Arch.of Surg.81:186,196o

7o) MIKAELOFF,P.
G.DUREAUX
J.P.RASSAT,
M.CHABERT,
L.DUMONT,
J.BELLEVILLE
J.TRONCHON
J.MALLURET
J.DESCOTES
Orthotopische Lebertransplantation beim Hund
Mem.Acad.Chir.91:286,1965

71) MORALES,P.
W.CARBERY,
A.MORELLO,
G.MORALES
Alterations in renal function,during hypothermie in man
Ann.of Surg.145:488,1957

72) MOYER,J.H.
C.HEIDER,
G.C.MORRIS,
C.Handley
Hypothermia III: the effect of hypothermia on renal damage resulting from ischaemia
Ann of Surg 146:152,1957

73) MOYER,J.H.
G.MORRIS,
H.E.De BAKEY
Hypothermia I: Effect on renal haemodynamics and on excretion of water and electrolytes in dog and man
Ann.of Surg.145:26,1957

74) MURRAY,J.E.
J.P.MERRILL,
J.H.HARRISON,
E.E.WILSON,
G.J.DAMMIN
Prolonged survival of human kidney mografts by immunosuppressive drug therapy
New England J.of Med.268:1315,1963

75) NAKAMOTO,S.
J.E.FIGUEROA,
A.A.VERSACI,
R.A.STRAFFON,
W.J.KOLFF,
The use of kidneys from cadavers for renal homografts in man
Transact.Amer.Soc.Artif.Intern.Org. 1o:247,1964

76) NEVEUX,J.Y.
Y.CHAPNIS,
J.P.LENRIOT,
J.C.PATEL,
L.LEGER
Etat actuel de la transplantation hepatique perspective d'avenir
Ref.Prat.16/757,1966

77) OCHWADT,B. Zur Selbststeuerung des Nierenkreislaufs
Pflügers Arch.262:2o7,1956

78) PAQUET,K.J. Zur Methodik der Hämodynamik der extrakorporalen Perfusion und zur Leistung der isolierten Niere
Brun's Beitr. Klin.Chir.211:358,1965

79) PARSONS,F.M.
C.MARKLAND,
F.P.PAPER,
M.FOX
Kadaveric renal transplantation
Brit.J.Med.J. 1b:93o,1963

8o) PEGG,D.E.
R.Y.CALNE,
J.PRYSE-DAVIES
F.L.BROWN
Canine renal preservation using surface and perfusion cooling techniques
Sixt.Intern.Transplant.Conv.12o:5o6, 1964

81) PEIPER,H.J.
K.BONHOEFFER
Untersuchungen über die Viskosität des Blutes in Hypothermie an einer isolierten Hundeextremität
Langenbeck's Arch.Klin.Chir.3o1:682, 1962

82) PIERCE,E.C.
H.DABLS,
W.K.ROGERS,
F.L.RAWSON
R.TOMPHINS
Reduced metabolism by means of hypothermia and the low flow pump oxygenator
Surg.1o7:339, 1958

83) PORTER,K.A.
W.B.THOMSON,
K.OWEN,
J.R.KENJON,
J.F.MOWBRAY,
W.S.PEART
Obliterative vascular changes in four human kidney homotransplantats
Brit.Med.J.II:639,1963

84) ROSALKI,S.B.
J.H.WILKINSON,
Urinary lactic dehydrogenase in renal disease lancet
Lancet II:327,1959

85) SANDRITTER,W.
J.SCHORN
Histopathologie
Stuttgart 1965

86) SAURAMO,H. Über die Blutgefäße der Niere und die hinter der Aorta verlaufende linke Nierenvene
Toimituksia,Helsinki 1944

87) SCHLOERB,P.R.
R.D.WALDORF,
J.S.WELSCH,
The protective effect of kidney hypothermia on total renal ischaemia
Surg.Gyn.Obstet.1o9:561,1959

88) SEMB,G.
J.KROG,
K.JOHANSEN,
Renal metabolism and blood flow during local hypothermia,studies by means of renal perfusion in situ
Act.Chir.Scand.Suppl.253:196,196o

89) SHANNON,J.A.
F.R.WINTON
The renal excretion of inulin and creatinine by the anaesthetized dog and the pump-lung-kidney preparation
J.of Physiol.98:97,194o

90) SIGEL,A. — Morphologische Auskünfte der Angiographie normaler Nieren. Brun's Beitr.Klin.Chir.206,61,1963

91) SMITH,H.W. — The kidney. New York 1951

92) SWANK,R.L. H.HIRSCH, M.BREUER, W.HISSEN, — Effect of glasswool filtration on blood during extracorporeal circulation. Surg.Gyn.Obstet.117:547,1963

93) TANAKA,T. T.INOUE, B.PATON — Oxygen avoilability during hypothermic perfusion using diluted blood. Surg.Forum 13:138,1962

94) TELANDER,R.L. — Prolonged normothermic perfusion of the isulated baboon and sheep kidney with maintnance of function. Surg.Forum 13:378,1962

95) TREDE,M. A.V.FOOTE, J.V.MALONEY — Pathophysiologic aspects of profound hypothermia with extracorporeal circulation. Ann.of Surg.154:210,1961

96) TREDE,M. E.ROTH, A.ENCKE, O.HALLWACHS, H.H.STORCH — Experimentelle Untersuchungen verschiedener Blutverdünnungsmittel im extrakorporalen Kreislauf. 83.Tagung d.Deutsch.Ges.f.Chir. - München 1966

97) TRUSS,F. — Möglichkeiten, Vorzüge und Gefahren einer isolierten Nierenunterkühlung. Langenbeck's Arch.klin.Chir.298:794, 1961

98) TRUSS,F. — Fermentaktivitäten im geschödigten Nierengewebe. Klin.Wschr.43:59,1965

99) VILLAVICENCIO,J.L. R.WARREN — Exteriences with a low prime bubble oxygenator for cardiopulmonary bypass. Amer.J.Surg.103:125,1962

100) WEISSMANN,C. — Die Bedeutung der Transaminasen für die interne Diagnostik. Schweiz.Med.Wschr.30:777,1959

101) WESTPHAL,W.H. — Physik-ein Lehrbuch. Berlin 1963

Herrn Prof. Dr. med. G. Hegemann, Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen, danke ich für die Erlaubnis, in seiner Klinik die Untersuchungen durchführen zu dürfen. Er hat diese Arbeiten wohlwollend unterstützt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. H. Bünte für die Überlassung des Themas und für seine wertvollen Ratschläge bei der Bearbeitung des experimentellen Teiles. Er scheute nicht die große Mühe, das Manuskript durchzusehen.

Die pathologisch-histologischen Versuchsergebnisse verdanke ich der Zusammenarbeit mit Herrn Dr.med. H. Breining vom Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg.

Auch bedanke ich mich bei den Assistenten und Schwestern des Hauses für ihre Hilfe.

Das Labor der Universitäts-Frauenklinik Erlangen, Laborleiter Konservator Dr. R. Dittmeyer, hat freundlicherweise die Natrium-, Kalium- und Calcium-Bestimmungen im Autoanalyser durchgeführt.

L e b e n s l a u f

Am 19.3.1942 wurde ich, Bernhard Husemann, als Sohn des damaligen Volksschullehrers Alfred Husemann und seiner Frau Amalie, geb.Kastner, in Nürnberg geboren. Da mein Vat im Jahre 1947 in Erlangen an der Berufsschule angestellt wurde, zogen wir im Jahre 1948 nach Erlangen, wo wir bis 1960 wohnhaft waren.

Nach 4 Jahren Volksschule legte ich im Jahre 1961, als ich 9 Jahre das Humanistische Gymnasium Fridericianum in Erlangen besucht hatte, die Reifeprüfung ab.

Ich begann mit dem Medizinstudium an der Universität von Erlangen-Nürnberg. 1964 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Zwei klinische Semester habe ich in Innsbruck studiert. Seit dem Sommersemester 1965 studiere ich wieder an der Medizinischen Fakultät der Universität von Erlangen Nürnberg. Im März 1967, nach 11 Semestern Medizinstudium, will ich das medizinische Staatsexamen ablegen.

LUDWIG MÖLLER
BUCH- UND FOTODRUCK
ERLANGEN FAHRSTR. 5